

**Université de Limoges**  
**Faculté de Pharmacie**

Année 2018

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

présentée et soutenue publiquement  
le 29 juin 2018  
par

**Clément BERLIET**

né le 7 juin 1992, à Périgueux

**L'insomnie et sa prise en charge au travers d'une  
enquête officinale**

Le rôle du pharmacien et ses alternatives thérapeutiques

Examineurs de la thèse :

M. Nicolas PICARD Professeur des universités  
M. Fabrice BILLET Maître de conférence  
M. Francis COMBY Maître de conférence  
M. Louis DEREINE Pharmacien

Président  
Juge  
Juge  
Juge





**Université de Limoges**  
**Faculté de Pharmacie**

Année 2018

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

présentée et soutenue publiquement  
le 29 juin 2018  
par

**Clément BERLIET**

né le 7 juin 1992, à Périgueux

**L'insomnie et sa prise en charge au travers d'une  
enquête officinale**

Le rôle du pharmacien et ses alternatives thérapeutiques

Examineurs de la thèse :

M. Nicolas PICARD Professeur des universités

M. Fabrice BILLET Maître de conférence

M. Francis COMBY Maître de conférence

M. Louis DEREINE Pharmacien

Président

Juge

Juge

Juge



## Liste des enseignants

---

### **PROFESSEURS :**

<b>BATTU</b> Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
<b>CARDOT</b> Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>DESMOULIERE</b> Alexis	PHYSIOLOGIE
<b>DUROUX</b> Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>FAGNERE</b> Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE ORGANIQUE
<b>LIAGRE</b> Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>MAMBU</b> Lengo	PHARMACOGNOSIE
<b>ROUSSEAU</b> Annick	BIOSTATISTIQUE
<b>TROUILLAS</b> Patrick	CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE
<b>VIANA</b> Marylène	PHARMACOTECHNIE

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :**

<b>MOESCH</b> Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
<b>PICARD</b> Nicolas	PHARMACOLOGIE
<b>ROGEZ</b> Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
<b>SAINT-MARCOUX</b> Franck	TOXICOLOGIE

### **ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :**

<b>CHAUZEIX</b> Jasmine	HEMATOLOGIE
-------------------------	-------------

### **MAITRES DE CONFERENCES :**

<b>BASLY</b> Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>BEAUBRUN-GIRY</b> Karine	PHARMACOTECHNIE
<b>BILLET</b> Fabrice	PHYSIOLOGIE



<b>CALLISTE</b> Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>CLEDAT</b> Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>COMBY</b> Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>COURTIOUX</b> Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
<b>DELEBASSEE</b> Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
<b>DEMIOT</b> Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
<b>FROISSARD</b> Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>GRIMAUD</b> Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTROLE DU MEDICAMENT
<b>JAMBUT</b> Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>LABROUSSE</b> Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>LEGER</b> David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>MARION-THORE</b> Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>MARRE-FOURNIER</b> Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>MERCIER</b> Aurélien	PARASITOLOGIE
<b>MILLOT</b> Marion	PHARMACOGNOSIE
<b>MOREAU</b> Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
<b>MUSUAMBA TSHINANU</b> Flora	PHARMACOLOGIE
<b>PASCAUD</b> Patricia	PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATERIAUX CERAMIQUES
<b>POUGET</b> Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>VIGNOLES</b> Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE



**ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :**

**FABRE** Gabin (01.09.2016 au 31.08.2017)  
CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE

**LAVERDET** Betty (1.09.2016 au 31.08.2017)  
PHARMACIE GALENIQUE

**PHAM** Thanh Nhat (1.09.2016 au 31.08.2017)  
CHIMIE ORGANIQUE - BIOCHIMIE

**PROFESSEURS EMERITES :**

**BUXERAUD** Jacques

**DREYFUSS** Gilles

**LOUDART** Nicole



## Remerciements

---

A mon directeur de thèse, Professeur Nicolas Picard,  
pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse, pour vos conseils et l'ensemble de votre enseignement lors de ma formation universitaire. Je vous remercie sincèrement, d'avoir accepté de présider ce jury.

A Monsieur Billet, Monsieur Comby et Monsieur Dereine, membres du jury,  
pour vos partages d'expérience et de savoir à l'officine ainsi que pour vos implications et vos aides dans la correction de ce travail.

Aux pharmacies GRUBER-CORRE, COIFFE, ORABONA, DEREINE, FLEURUS, BATS et GUILLOT,  
pour m'avoir accueilli et enseigné le fonctionnement de vos officines au cours de mes différents stages.

A mes parents et ma soeur,  
pour avoir fait de moi ce que je suis aujourd'hui et pour les valeurs du travail que vous m'avez inculqué. Merci pour votre amour et votre soutien sans faille.

A mes grand-parents et à l'ensemble de ma famille,  
pour votre encouragement tout au long de mes études. Merci pour votre affection.

A Tiphaine,  
pour ton amour et ton soutien au quotidien. Merci d'avoir su me redonner confiance dans les moments difficiles. Maintenant c'est à mon tour de prendre soin de toi et de t'épauler.

A mes chers amis, Jérémy, Paul, Etienne et Virginie,  
pour votre amitié sincère et votre présence.

A mes amis rencontrés à la faculté, Antoine, Chloé, Pierre-francois, Jean-philippe, Nicolas, Anthony, Quentin, Caroline, et à l'ensemble de mes amis,  
pour ces années inoubliables et pour tous ces moments d'amitié passés ensemble et nos nombreuses soirées.



## Droits d'auteurs

---

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>





## Table des matières

---

Introduction .....	15
I. Le sommeil.....	16
I.1. Définition.....	16
I.2. Physiologie .....	17
I.2.1. Cycle veille-sommeil.....	17
I.2.1.1 L'éveil.....	18
I.2.1.2 Le sommeil .....	19
I.2.1.2.1. Sommeil lent.....	20
I.2.1.2.2. Sommeil paradoxal .....	21
I.2.2. Modifications physiologiques pendant le sommeil .....	22
I.3. Régulation veille-sommeil .....	25
I.3.1. Régulation homéostasique .....	25
I.3.2. Régulation circadienne.....	25
I.4. Fonction.....	27
I.4.1. Conservation de l'énergie.....	27
I.4.2. Fonction restauratrice.....	27
I.4.2.1 Restauration de l'organisme entier .....	27
I.4.2.2 Restauration cérébrale et consolidation mnésique .....	28
I.4.3. Vie psychique.....	28
I.4.4. Programmation des comportements.....	28
I.5. Réseaux neuronaux.....	30
I.5.1. Réseau de l'éveil.....	30
I.5.1.1 Le système d'éveil ascendant .....	31
I.5.1.1.1. Le noyau réticulé bulbaire magnocellulaire .....	31
I.5.1.1.2. Les noyaux mésopontins cholinergiques .....	31
I.5.1.1.3. La formation réticulée mésencéphalique.....	31
I.5.1.1.4. Autres structures .....	31
I.5.1.2 Les voies activatrices de l'éveil .....	32
I.5.1.2.1. Les voies ventrales .....	32
I.5.1.2.1.1. La voie réticulo-hypothalamo-corticale .....	32
I.5.1.2.1.2. La voie réticulo-baso-corticale.....	32
I.5.1.2.2. La voie dorsale .....	33
I.5.2. Réseau de l'endormissement.....	34
I.5.2.1 Rôle de la sérotonine .....	34
I.5.2.2 Rôle des neurones GABAergiques.....	35
I.5.2.3 Rôle de l'adénosine.....	35
I.5.3. Réseau du sommeil lent.....	36
I.5.3.1 Fuseaux de sommeil .....	36
I.5.3.2 Ondes lentes ou delta .....	37
I.5.4. Réseau du sommeil paradoxal .....	38
I.5.4.1 Le réseau exécutif.....	38
I.5.4.1.1. Réseau de l'atonie musculaire .....	39
I.5.4.1.2. Activation corticale.....	39
I.5.4.2 Le réseau inhibiteur.....	39
I.5.5. L'interrupteur veille-sommeil.....	41



I.6. Les insomnies.....	42
I.6.1. Définition et épidémiologie .....	42
I.6.2. Classification.....	42
I.6.2.1 Les insomnies aiguës.....	43
I.6.2.2 Les insomnies chroniques.....	43
I.6.2.2.1. Les insomnies chroniques sans comorbidité (primaires).....	43
I.6.2.2.2. Les insomnies chroniques avec comorbidités (secondaires).....	44
I.6.3. Diagnostic de l'insomnie.....	45
I.6.3.1 L'agenda du sommeil (cf. Annexe 1).....	46
I.6.3.2 La polysomnographie.....	46
I.6.3.3 L'actimétrie .....	46
I.6.4. Les conséquences et les impacts de l'insomnie .....	47
II. Les benzodiazépines hypnotiques et apparentés .....	50
II.1. Benzodiazépines hypnotiques.....	50
II.1.1. Mécanisme d'action des benzodiazépines .....	51
II.1.2. Modification de l'architecture du sommeil.....	53
II.1.2.1 Stade II .....	54
II.1.2.2 Sommeil paradoxal .....	54
II.1.2.3 Sommeil lent profond .....	54
II.1.3. Pharmacocinétique des benzodiazépines .....	55
II.1.3.1 Absorption.....	55
II.1.3.2 Distribution.....	55
II.1.3.3 Métabolisme et élimination.....	55
II.1.4. Effets indésirables .....	56
II.2. Hypnotiques apparentés aux benzodiazépines .....	57
II.2.1. Zopiclone – IMOVANE®.....	57
II.2.2. Zolpidem – STILNOX®.....	58
II.3. Le bon usage des hypnotiques .....	59
II.3.1. Indications.....	60
II.3.1.1 Insomnie occasionnelle ou transitoire.....	60
II.3.1.2 Insomnie chronique.....	60
II.3.2. Sevrage des hypnotiques.....	61
II.4. Problématique de ces hypnotiques .....	63
II.4.1. Risque de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné .....	64
II.4.2. Le risque d'usage criminel par soumission chimique .....	64
III. Enquête officinale.....	66
III.1. Présentation de l'enquête .....	66
III.1.1. Le questionnaire.....	66
III.1.2. Déroulement de l'enquête .....	68
III.2. Résultats et analyses statistiques .....	68
III.2.1. Sexe et âge (cf. Figure 20).....	68
III.2.2. Rythme de vie .....	69
III.2.3. Les insomnies (cf. Figure 21) .....	69
III.2.4. Prise en charge de l'insomnie .....	71
III.3. Mise en évidence de la consommation et de la prise en charge de l'insomnie .....	75
III.3.1. Caractéristiques des utilisateurs d'hypnotiques .....	75
III.3.2. Prise en charge de l'insomnie .....	76



IV. Prise en charge de l'insomnie par le pharmacien d'officine .....	78
IV.1. Le parcours de soin et les différents acteurs.....	78
IV.2. Conseils du pharmacien .....	79
IV.2.1. Face à une ordonnance d'hypnotique .....	79
IV.2.2. Devant une plainte d'insomnie .....	80
IV.3. Les alternatives disponibles à l'officine .....	82
IV.3.1. L'homéopathie .....	82
IV.3.1.1 Problèmes d'endormissement.....	83
IV.3.1.2 Lors de réveils nocturnes.....	84
IV.3.1.3 Réveils précoces .....	84
IV.3.1.4 Modalités de prise.....	84
IV.3.2. La phytothérapie .....	87
IV.3.2.1 La valériane ( <i>Valeriana officinalis</i> L.) .....	89
IV.3.2.2 La mélisse ( <i>Melissa officinalis</i> L.).....	90
IV.3.2.3 La passiflore ( <i>Passiflora incarnata</i> L.).....	91
IV.3.2.4 L'aubépine ( <i>Crataegus laevigata</i> L.) .....	92
IV.3.2.5 Le houblon ( <i>Humulus lupulus</i> L.) .....	93
IV.3.2.6 L'eschscholtzia ( <i>Eschscholtzia californica</i> L.).....	94
IV.3.3. L'aromathérapie .....	96
IV.3.3.1 L'huile essentielle de lavande vraie ( <i>Lavandula angustifolia</i> Mill.).....	100
IV.3.3.2 L'huile essentielle de petit grain bigaradier ( <i>Citrus aurantium</i> L.) .....	101
IV.3.3.3 L'huile essentielle de néroli ( <i>Citrus aurantium</i> L.).....	101
IV.3.3.4 L'huile essentielle de camomille allemande ( <i>Chamomilla recutita</i> L.).....	102
IV.3.3.5 L'huile essentielle de mélisse officinale ( <i>Melissa officinalis</i> L.).....	102
IV.3.3.6 L'huile essentielle de verveine citronnée ( <i>Lippia citriodora</i> L.) .....	103
IV.3.3.7 L'huile essentielle d'ylang ylang ( <i>Cananga odorata</i> L.) .....	103
IV.4. Vers la déprescription ? .....	106
Conclusion .....	107
Références bibliographiques .....	108
Annexes .....	113
Serment de Galien .....	125



## Table des illustrations

Figure 1 : Présentation de l'électroencéphalogramme lors de l'éveil.....	18
Figure 2 : Exemple d'hypnogramme d'une nuit normale. [11] .....	19
Figure 3 : Présentation de l'électroencéphalogramme lors du stade I.....	20
Figure 4 : Présentation de l'électroencéphalogramme lors du stade II.....	20
Figure 5 : Présentation de l'électroencéphalogramme lors du sommeil profond (Stade III et IV). .....	21
Figure 6 : Présentation de l'électroencéphalogramme lors du sommeil paradoxal.....	21
Figure 7 : Les différentes structures et leurs neurones impliqués dans le réseau de l'éveil. .	30
Figure 8 : Les différentes structures et leurs neurones impliqués dans l'endormissement. ...	34
Figure 9 : Les différentes structures et leurs neurones impliqués dans le sommeil lent. ....	36
Figure 10 : Les différentes structures et leurs neurones impliqués dans le sommeil paradoxal. ....	38
Figure 11 : Conséquences médicales de l'insomnie les plus souvent citées par les médecins généralistes. [31].....	47
Figure 12 : Conséquences de l'insomnie sur la vie sociale selon les médecins généralistes. [31].....	48
Figure 13 : Conséquences de l'insomnie sur la carrière professionnelle selon les médecins généralistes. [31].....	48
Figure 14 : Conséquences de l'insomnie sur la vie familiale selon les médecins généralistes. [31].....	49
Figure 15 : Acide 4-aminobutanoïque (C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>2</sub> ) ou acide γ-aminobutyrique souvent abrégé GABA. ....	51
Figure 16 : Représentation schématique du récepteur GABA <sub>A</sub> . (a) Vue latérale du récepteur. (b) Organisation en rosette du récepteur avec ses différents sites de liaison.....	52
Figure 17 : Effet des benzodiazépines sur l'architecture du sommeil. [9].....	53
Figure 18 : 4-méthylpipérazine-1-carboxylate de (RS)-6-(5-chloropyridin-2-yl)-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyrazin-5-yle ou Zopiclone .....	57
Figure 19 : N,N,6-triméthyl-2-(4méthylphényl)-imidazo(1,2-a)pyridine-3-acétamide ou Zolpidem .....	58
Figure 20 : Consommation d'hypnotiques de l'échantillon en fonction de l'âge et du sexe. ..	68
Figure 21 : Les différents types d'insomnies rencontrés lors de l'enquête officinale .....	69
Figure 22 : Les durées estimées des insomnies par l'enquête officinale.....	70
Figure 23 : Les causes des insomnies révélées lors de l'enquête officinale.....	70
Figure 24 : Proportion des différentes molécules prescrites lors de l'enquête officinale sur la prise en charge de l'insomnie. ....	71
Figure 25 : Durée de traitement par l'hypnotique .....	72



Figure 26 : Nombres de personnes par effets indésirables parmi celles ayant déclaré souffrir d'effets indésirables.....	72
Figure 27 : Avant le traitement hypnotique, y a-t-il eu des alternatives ? .....	73
Figure 28 : Pourquoi n'y a-t-il pas eu d'alternatives aux hypnotiques ?.....	74
Figure 29 : Quelles sont les alternatives essayées ? .....	74
Figure 30 : Répartition des personnes conseillant des alternatives aux hypnotiques.....	74
Figure 31 : <i>Valeriana officinale</i> L. ....	89
Figure 32 : <i>Melissa officinalis</i> L.....	90
Figure 33 : <i>Passiflora incarnata</i> L. ....	91
Figure 34 : <i>Crataegus laevigata</i> L.....	92
Figure 35 : <i>Humulus lupulus</i> L. ....	93
Figure 36 : <i>Eschscholtzia californica</i> L.....	94



## Table des tableaux

---

Tableau 1 : Variations des paramètres physiologiques pendant le sommeil. ....	24
Tableau 2 : Résumé des mécanismes cellulaires de la veille et du sommeil. ....	40
Tableau 3 : Critères de sévérité issues de l'investigation clinique du patient insomniaque. [30].....	46
Tableau 4 : Les benzodiazépines hypnotiques et leur demi-vie. [36][37] .....	51
Tableau 5 : Les hypnotiques : doses, T-max, demi-vies et métabolites actifs. [36][37][30] ...	59
Tableau 6 : Différence entre le syndrome de sevrage et l'effet rebond. [46] .....	62
Tableau 7 : Nombre de patient traités par benzodiazépines hypnotiques et apparentés.....	71
Tableau 8 : Évaluation de la qualité du sommeil sous hypnotique par le patient.....	73
Tableau 9 : Utilisation des dilutions en homéopathie. [60] .....	86
Tableau 10 : Contextes d'utilisation des plantes dans l'insomnie. [63][65][66] .....	88
Tableau 11 : Les différentes familles biochimiques des huiles essentielles et leurs propriétés. [84][85] .....	96
Tableau 12 : Composition et profil pharmacologique des différentes huiles essentielles utilisées dans l'insomnie. [84][86][85] .....	105



## Introduction

---

Dormir n'est pas du temps perdu.

L'accélération des rythmes de vie liée aux contraintes sociales ne favorise pas le sommeil. Les heures de coucher retardées sans pour autant reculer l'heure du lever vont creuser l'écart entre le besoin réel de sommeil et le temps qui lui est consacré. La majorité des sujets dorment un temps moyen de huit heures par nuit, mais un petit nombre, qualifiés de courts dormeurs vont se contenter de moins de six heures de sommeil, faisant de ces sujets atypiques, des « privilégiés ». Ces considérations conduisent à s'interroger sur l'attention portée au sommeil par les individus. La privation de sommeil altère les performances cognitives et finira par avoir des conséquences observables négatives et néfastes. Même si chacun a pu faire l'expérience d'une réduction de la quantité de sommeil et en a ressenti les effets, apprécie-t-on réellement les conséquences d'un manque de sommeil ?

Les insomnies représentent un motif fréquent de consultation et de demande de conseils en officine. Les cas les plus sévères font l'objet de prescriptions d'hypnotiques, notamment de la famille des benzodiazépines. Malgré des recommandations visant à réduire les prescriptions d'hypnotiques, la France fait partie des pays d'Europe ayant la plus forte consommation d'hypnotiques alors que ces molécules présentent de nombreux effets indésirables. Face à des plaintes d'insomnies omniprésentes au comptoir de la pharmacie, trop de patients se retrouvent dépendants de médicaments hypnotiques, alors que certaines alternatives pourraient être utilisées.

Après un rappel sur la physiologie du sommeil et de l'insomnie, les benzodiazépines hypnotiques et apparentés seront présentées. Une partie traitera, par le biais d'une enquête officinale, la consommation médicamenteuse d'hypnotiques pour montrer que ces derniers sont largement prescrits et pas toujours selon les recommandations. Enfin le rôle du pharmacien dans la prise en charge de l'insomnie sera développé avec notamment l'arsenal thérapeutique à base d'homéopathie, de phytothérapie et d'aromathérapie.



# I. Le sommeil

---

## I.1. Définition

Nécessaire au repos de l'organisme, aussi bien physique que psychique, le sommeil est un besoin vital qui prend une large place dans nos vies.

Dans la mythologie grecque, Hypnos, dieu du sommeil et père de Morphée, parvint à endormir Zeus, dieu suprême. Ceci lui valut son appellation de « maître des hommes et des dieux », laissant entrevoir le caractère très puissant attribué au sommeil [1]. Cet état complexe occupe une proportion importante de notre existence et fût hautement conservé au cours de l'évolution. En effet, en dormant les animaux s'exposent à de nombreux dangers et sont ainsi vulnérables. Pour être conservé, il a fallu que les avantages découlant du sommeil compensent largement cet inconvénient considérable. [2][3]

Le sommeil correspond à un état de fonctionnement cérébral particulier caractérisé par une diminution des perceptions et une atténuation des réflexes vitaux associées à d'autres modifications métaboliques et cognitives. D'un point de vue comportemental, le sommeil correspond à une suspension partielle des rapports sensitivomoteurs de l'organisme avec son environnement qui sera immédiatement réversible lors d'une stimulation suffisante. D'un point de vue électrophysiologique, il est caractérisé par des ondes cérébrales spécifiques. Le sommeil peut alors être défini comme un état réversible amenant à une diminution des interactions avec l'environnement. Doté de plusieurs fonctions, le sommeil apparaît comme une fonction vitale. [4][5]

L'état de veille alterne périodiquement avec l'état de sommeil sur 24 heures. La majorité des adultes vont avoir besoin de 7 à 8 heures de sommeil alors que le nourrisson aura besoin d'un temps de sommeil plus important (17 heures par jour voire plus). On définit les courts dormeurs comme des sujets dormant moins de 6,5 heures par nuit et les longs dormeurs comme ceux dormant plus de 9,5 heures. De plus, les horaires de coucher sont variables, avec des typologies « du matin » ou « du soir ». [3]

Cet état particulier du sommeil ne résulte pas d'une simple diminution de l'activité cérébrale, mais au contraire, le sommeil va se composer d'une série d'états cérébraux.





## I.2. Physiologie

Les différents types de sommeil ainsi que le cycle veille-sommeil seront abordés selon les deux nomenclatures encore retrouvées dans les ouvrages.

Le stade de l'éveil ou veille = W (Wakefulness),

Le stade I = N1 (NREM1),

Le stade II = N2 (NREM2),

Les stades III et IV = N3 (NREM3),

Le sommeil paradoxal = R (REM).

### I.2.1. Cycle veille-sommeil

L'étude physiologique du sommeil a débuté dès qu'il fût possible d'enregistrer des signaux électroencéphalographiques avec le travail de Berger<sup>1</sup> en 1929. Les travaux de Loomis<sup>2</sup> en 1937, Aserinsky et Kleitman<sup>3</sup> en 1953 puis Jouvett<sup>4</sup> en 1959 permettront de décrire la structure interne du sommeil. [3][5]

L'électroencéphalogramme permet de distinguer les différents stades en fonction de la profondeur du sommeil jugée par la fréquence en Hertz (Hz) et l'amplitude en microvolts ( $\mu\text{V}$ ) des différentes ondes cérébrales. [7]

L'activité cérébrale recueillie par les électrodes placées sur le cuir chevelu, se présente sous la forme de quatre rythmes physiologiques (ondes cérébrales) : [3][8]

- Le rythme  $\beta$  (15-60 Hz ; 30  $\mu\text{V}$ ) apparaît dans des conditions d'éveil avec une activité mentale,
- Le rythme  $\alpha$  (8-13 Hz ; 10-50  $\mu\text{V}$ ) est caractérisé par un état de veille calme, c'est le rythme typique d'un individu aux yeux fermés mais éveillé et détendu,
- Le rythme  $\theta$  (4-8 Hz ; 50-100  $\mu\text{V}$ ) est présent dès l'installation du sommeil, il est associé à la mémoire et aux émotions,
- Le rythme  $\delta$  (1-4 Hz ; 100-200  $\mu\text{V}$ ) est caractéristique du sommeil lent et du sommeil profond.

Généralement, les électrodes, au nombre de 19, sont placées sur tout le cuir chevelu et vont enregistrer l'activité des neurones sous-jacents.

---

<sup>1</sup> Hans Berger (1873-1941) professeur Allemand de neuropsychiatrie réalisa le premier électroencéphalogramme du cerveau endormi. [5]

<sup>2</sup> Alfred Lee Loomis (1887-1975) neurophysiologiste américain met en évidence cinq phases successives au cours d'une nuit de sommeil.

<sup>3</sup> Eugene Aserinsky (1921-1998) et Nathaniel Kleitman (1895-1999) décrivent à Chicago, un type particulier de sommeil en étudiant les mouvements oculaires rapides. [5]

<sup>4</sup> Michel Jouvett est un neurobiologiste français né en 1925 qui aura consacré ses recherches à l'étude des mécanismes et structures du cycle veille-sommeil-rêve. [6]



Au fil des années, plusieurs variables ont été rajoutées à l'exploration du sommeil qui ne se base plus seulement sur l'activité de l'électroencéphalogramme mais intègre aussi l'électrooculographie et l'électromyographie. Cependant, pour que l'exploration du sommeil soit complète afin de bien pouvoir définir les différentes phases du sommeil, il a fallu inclure l'analyse de l'activité cardiaque et de l'activité respiratoire. On parle alors de polysomnographie.

Il en résulte une conception du cycle en trois états de vigilance : l'éveil (W), le sommeil à onde lente (NREM), et le sommeil à mouvement oculaire rapide ou sommeil paradoxal (REM).

### I.2.1.1 L'éveil

L'enregistrement polysomnographique au cours de l'éveil montre une activité électrique cérébrale et musculaire importante ainsi que de nombreux mouvements oculaires. Les fréquences respiratoires et cardiaques sont rapides.

L'électroencéphalogramme a une fréquence rapide, supérieure à 15 Hz, et il est de bas voltage, environ 30  $\mu$ V (cf. Figure 1). L'éveil est caractérisé par une activité électroencéphalographique composée d'ondes  $\alpha$  et  $\beta$ . [3][5][9]

L'état de veille calme, lorsque le sujet sera au repos avec les yeux fermés, sera caractérisé par des ondes  $\alpha$  alors que la veille active sera composée d'ondes  $\beta$ . Plus de 50 % de l'enregistrement électroencéphalographique doit être occupé par un rythme  $\alpha$  ou  $\beta$  pour que l'individu soit considéré en état de veille. [5]



Figure 1 : Présentation de l'électroencéphalogramme lors de l'éveil.

Source : Sommeil, synapses et mémoire. [10]



### I.2.1.2 Le sommeil

Le sommeil comporte plusieurs cycles qui se répètent au cours de la nuit. Sur une nuit moyenne de 8 heures, le sommeil de l'adulte est ainsi découpé en 4 à 6 cycles d'une durée de 60 à 100 minutes appelées « cycles de sommeil ». Schématiquement, chaque cycle se caractérise par une alternance d'un stade à l'autre, passant d'un sommeil léger (N1 et N2) à un sommeil profond (N3), suivi d'un épisode de sommeil paradoxal (REM). On utilise un hypnogramme afin de mieux visualiser la structure du sommeil (cf. Figure 2).

L'enchaînement des deux états de sommeil, le lent et le paradoxal correspond à un cycle de sommeil. Ces cycles du sommeil, sont plus longs en début de nuit par rapport à ceux de fin de nuit. Les deux premiers cycles sont riches en sommeil lent profond et contiennent peu de sommeil paradoxal, à l'inverse de ceux de fin de nuit. [11]

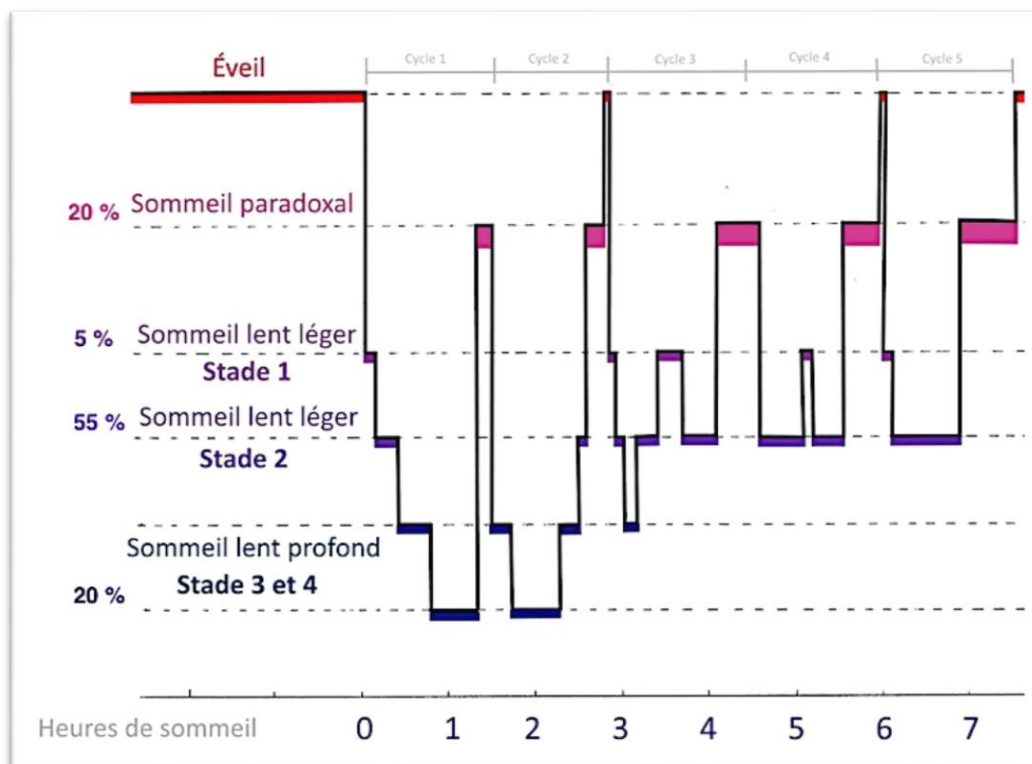


Figure 2 : Exemple d'hypnogramme d'une nuit normale. [11]

L'endormissement qui se caractérise par la disparition de l'activité  $\alpha$  et l'apparition d'ondes  $\theta$ , se déroule dans le stade I du sommeil lent. Ce stade, dit de transition, occupe environ 5% de la nuit. Après quelques minutes, le sujet endormi passe en stade II. Ce stade occupe plus de la moitié de la durée de la nuit, soit environ 55 % de la nuit. Ces stades I et II constituent le sommeil lent léger : stades où le sujet sera facilement éveillable.

Ensuite, l'apparition d'ondes  $\delta$  caractérise le passage dans le sommeil lent profond avec les stades III et IV pour une durée variable selon les individus. Le sommeil lent profond représente généralement 20 % de la nuit. Le sujet sera difficile à éveiller et sera confus en cas de réveil. Le premier épisode de sommeil paradoxal survient généralement entre 60 et 90 minutes après l'endormissement et cela pour une durée brève de 15 minutes. Il occupe 20 % de la nuit et son activité corticale va ressembler à celle de l'éveil. [4][12]



### I.2.1.2.1. Sommeil lent

Le sommeil lent, ou sommeil à onde lente, dure 60 à 75 minutes.

L'endormissement et le sommeil lent sont caractérisés par l'absence de mouvements corporels, une respiration calme, régulière et par une fermeture des paupières. De plus, la fréquence cardiaque ainsi que la température centrale diminuent. [5]

Le stade I est souvent dénommé stade de transition : il établit la frontière entre le sommeil et la veille. Le sujet reste réactif au bruit et aux autres stimulations extérieures mais la diminution du tonus musculaire est suffisamment importante pour que certains individus ronflent ou encore qu'un conducteur ne maîtrise plus son véhicule. [4]

On enregistre des mouvements oculaires lents et on note une respiration qui devient de plus en plus régulière ainsi qu'une activité musculaire persistante mais qui va tendre à diminuer [2]. L'entrée en phase I est caractérisée par une diminution des fréquences et une augmentation du voltage enregistrées à l'électroencéphalogramme, il s'agit de l'onde  $\theta$  (cf. Figure 3).



Figure 3 : Présentation de l'électroencéphalogramme lors du stade I.

Source : Sommeil, synapse et mémoire. [10]

Le stade II est caractérisé par la présence de fuseaux du sommeil. Ce sont des séquences occasionnelles d'ondes de haute fréquence (14-16 Hz) qui ne durent généralement pas plus de 2 secondes. On va également trouver des complexes K, qui sont des « grandes ondes lentes » caractéristiques de ce stade (cf. Figure 4). [3]



Figure 4 : Présentation de l'électroencéphalogramme lors du stade II.

Source : Sommeil, synapse et mémoire. [10]



Les stades III et IV constituent le sommeil lent profond. Ils correspondent à un approfondissement du sommeil. Le rythme du cœur et de la respiration sont réguliers et diminuent avec la profondeur du sommeil [2]. Le sommeil lent profond est caractérisé par des ondes lentes généralement entre 1 Hz et 4 Hz de haut voltage, entre 100 et 200  $\mu$ V (cf. Figure 5). [5]

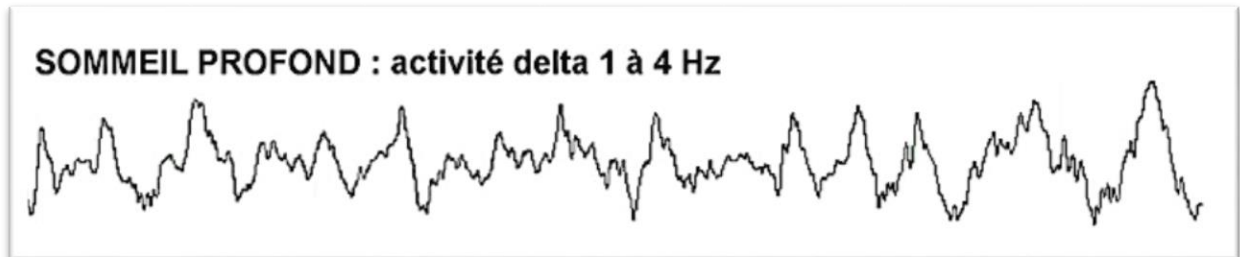


Figure 5 : Présentation de l'électroencéphalogramme lors du sommeil profond (Stade III et IV).

Source : Sommeil, synapse et mémoire. [10]

Une fois ce niveau de sommeil atteint, la séquence va repartir dans le sens inverse jusqu'à la phase du sommeil paradoxal, qui présente une activité de bas voltage et de fréquence élevée qui rappellera celle de l'éveil. [3]

#### **I.2.1.2.2. Sommeil paradoxal**

Le sommeil paradoxal est aussi appelé « sommeil REM » (de l'anglais, *Rapid Eye Movement*).

Le sommeil lent est suivi d'une phase de sommeil paradoxal, d'une durée de 15 à 20 minutes, où l'activité cérébrale est plus intense [7]. C'est un sommeil qui devra subir un stimulus important pour être interrompu car les seuils auditifs d'éveil y sont très élevés. [5][9]

L'électroencéphalogramme proche de celui du stade I, l'atonie musculaire et les mouvements oculaires rapides caractérisent le sommeil paradoxal (cf. Figure 6). On note également une irrégularité des rythmes cardiaques et respiratoires. [2]



Figure 6 : Présentation de l'électroencéphalogramme lors du sommeil paradoxal.

Source : Sommeil, synapse et mémoire. [10]

L'étude et la comparaison de plusieurs hypnogrammes permet d'affirmer que le sommeil à ondes lentes est généralement plus présent au début du sommeil. De plus, en moyenne 4 phases de sommeil paradoxal, de plus en plus longues, surviennent au cours d'une nuit de sommeil. [3]



## I.2.2. Modifications physiologiques pendant le sommeil

De façon caricaturale, sur le plan physiologique, il est courant de caractériser le sommeil paradoxal par un cerveau actif dans un corps inactif, tandis que le sommeil à ondes lentes lui est caractérisé par un cerveau inactif dans un corps actif. [3]

Les paramètres physiologiques qui rencontrent les plus grandes variations au cours du sommeil sont ceux qui concernent le système respiratoire (cf. Tableau 1). L'activité musculaire du pharynx diminue dès le stade I du sommeil à ondes lentes, ce qui a pour conséquence l'augmentation de la résistance à l'écoulement d'air dans les voies aériennes supérieures. C'est cette résistance qui va produire le bruit caractéristique du ronflement. [4]

La pression artérielle va baisser lors du sommeil lent et particulièrement lors du sommeil lent profond. Mais lors du sommeil paradoxal, des fluctuations tensionnelles vont accompagner les secousses musculaires et les mouvements oculaires rapides. La pression artérielle peut être supérieure lors du sommeil paradoxal par rapport au sommeil lent. Il en est de même pour la fréquence cardiaque. [9]

Sur le plan hormonal, il existe différents types de relations entre le sommeil et les sécrétions hormonales : [9]

- Les hormones dépendantes du sommeil sont la prolactine et la thyrotropine (TSH).
  - o La prolactine voit sa concentration basale faible au cours de la journée et augmenter durant la période nocturne. La privation de sommeil va atténuer l'augmentation de concentration de cette hormone et un décalage des horaires de sommeil va induire un décalage des épisodes sécrétoires.
  - o La thyrotropine présente de fortes variations inter et intra-individuelles. Cependant, il existe des épisodes sécrétoires de faible amplitude au cours du nyctémère avec une élévation avant l'endormissement suivie d'une diminution au cours de la nuit.
- Les hormones non ou peu influencées par le sommeil sont l'adrénocorticotropine (ACTH) et le cortisol, ainsi que la mélatonine.
  - o L'adrénocorticotropine (ACTH) et le cortisol vont avoir leurs rythmes nyctéméraux inchangés lors d'une privation de sommeil ou encore lors de décalages horaires. En effet même chez le patient souffrant de narcolepsie<sup>5</sup>, la sécrétion de cortisol est inchangée. Ce qui confirma l'indépendance de l'axe corticotrope par rapport au sommeil.
  - o La mélatonine voit sa sécrétion augmenter avant l'endormissement et sa concentration plasmatique au cours de la journée est très faible. Birkeland, un physicien norvégien, montra dans les années 80 l'existence d'une relation entre des faibles concentrations en mélatonine et le sommeil paradoxal.

---

<sup>5</sup> La narcolepsie se traduit par une somnolence diurne intense à certains moments de la journée qui va entraîner un endormissement quasiment incontrôlable, même en pleine activité. [13]



- L'hormone dépendante du sommeil à ondes lentes est l'hormone de croissance.
  - o L'épisode de sécrétion majeur de l'hormone de croissance se déroule en début de nuit lors du sommeil à ondes lentes. Cet épisode n'aura pas lieu lors d'une privation complète d'une nuit de sommeil. Chez les narcoleptiques, la réduction de cette sécrétion sera accompagnée d'une hypersécrétion au cours de la journée.
- Les hormones dépendantes du sommeil paradoxal sont la rénine, l'angiotensine et l'aldostérone.
  - o L'enzyme clé du système de régulation de la pression artérielle, la rénine, est libérée selon un rythme étroitement lié à l'alternance de sommeil lent et de sommeil paradoxal. La libération de rénine qui permet d'initier la synthèse de l'hormone active, l'angiotensine II, à partir de l'angiotensinogène, est augmentée lors du passage en sommeil paradoxal. La libération de rénine est donc diminuée lors de l'éveil.

De nombreuses expériences réalisées, aussi bien chez l'animal que chez l'homme, ont permis d'établir une corrélation entre la température corporelle et le cycle veille-sommeil. Lors du sommeil lent, la température corporelle va diminuer, puis légèrement augmenter lors du sommeil paradoxal. [9]

Au cours du sommeil l'activité mentale est modifiée et non totalement absente. C'est en réveillant le patient durant les différents stades du sommeil que l'on peut recueillir ces informations. Plus les stades de sommeil lent passent, plus le sujet sera difficile à réveiller et moins il sera apte à rapporter ses récits courts et imagés que sont les rêves. En effet, les rêves sont présents lors du sommeil paradoxal. Plus ce sommeil sera long et surviendra tardivement, plus les récits seront riches. [4]



Tableau 1 : Variations des paramètres physiologiques pendant le sommeil.

	<b>Sommeil lent</b>	<b>Sommeil paradoxal</b>
<p><b><u>Système respiratoire</u></b></p> <p>Muscles pharyngés Rythme respiratoire</p>	<p>Activité réduite Régulier et réduit</p>	<p>Activité très réduite Irrégulier</p>
<p><b><u>Système cardiovasculaire</u></b></p> <p>Pression artérielle  Fréquence cardiaque</p>	<p>Diminuée  Diminuée</p>	<p>Légèrement augmentée  Instable</p>
<p><b><u>Système hormonal</u></b></p> <p>Hormone de croissance Système rénine-angiotensine Axe corticotrope Axe thyroïdienne Mélatonine</p>	<p>Pic sécrétoire Activité augmentée Activité inchangée Légère diminution Sécrétion augmentée</p>	<p>Pas de pic sécrétoire Activité diminuée Activité inchangée Légère diminution Sécrétion diminuée</p>
<p><b><u>Température centrale</u></b></p>	<p>Diminuée</p>	<p>Légèrement augmentée et irrégulière</p>
<p><b><u>Cerveau</u></b></p> <p>Activité cérébrale Activité mentale Réactivité aux stimulations extérieures  Réveil</p>	<p>Diminuée Conceptuelle Conservée (sommeil lent) Diminuée (sommeil paradoxal) Facile (sommeil lent) Désagréable (sommeil profond)</p>	<p>Augmentée Hallucinoïde Minimale  Facile</p>





### **I.3. Régulation veille-sommeil**

La quantité et la qualité du cycle veille-sommeil dépend de deux processus : le processus homéostatique et le processus circadien. Lorsque la pression du sommeil augmente au cours de la journée, on parle de processus homéostatique. Cette accumulation va être contrecarrée par l'augmentation de la pression de l'éveil par le processus circadien. Ce processus circadien va imposer la position de l'éveil et du sommeil au cours des 24 heures via l'horloge circadienne. [5]

#### **I.3.1. Régulation homéostatique**

L'homéostasie du sommeil correspond à la capacité de s'endormir au cours de la journée en fonction des besoins de sommeil induits par la pression du sommeil. Le processus homéostatique va contrôler l'activité du sommeil lent.

Lors d'une nuit de sommeil, la pression de sommeil au réveil est nulle et elle va augmenter de manière exponentielle tout au long de la journée. A la suite d'une « nuit blanche », la pression de sommeil va continuer d'augmenter tout au long de la journée induisant une somnolence de plus en plus forte. Inversement, une sieste va diminuer la pression du sommeil et à l'heure habituelle du coucher la pression du sommeil ne sera pas suffisante pour permettre l'endormissement. [5]

La régulation homéostatique, connue depuis longtemps, a été mise en évidence par des expériences de fragmentation ou encore de privation du sommeil. Ces différentes expériences ont révélé l'existence d'une relation entre la quantité de sommeil lent profond et la durée de veille qui précède. En effet, plus l'état de veille sera prolongé, plus la quantité de sommeil lent profond est importante. [2]

Ces données expérimentales vont dans le sens de l'hypothèse que les substances hypnogènes sont sécrétées au cours de la veille et que leur accumulation serait responsable d'un besoin en sommeil grandissant. De nombreuses substances sont candidates mais à l'heure actuelle, aucun neurotransmetteur ne répond entièrement aux critères d'un facteur hypnogène. L'adénosine s'en rapproche par le fait des changements dans le sommeil qu'elle entraîne mais c'est surtout l'existence de son antagoniste, la caféine, qui en fait le meilleur candidat. La prise de caféine va diminuer l'activité à ondes lentes durant le sommeil qui suit ; et lors de la veille prolongée, elle va neutraliser la somnolence. [2][5]

#### **I.3.2. Régulation circadienne**

Dans les conditions normales de vie, l'homme est éveillé le jour et endormi la nuit. En absence de tout repère temporel, le sujet va s'endormir chaque soir à peu près à la même heure. Il existe donc une horloge endogène qui est capable d'estimer la durée à consacrer à l'éveil. Chez l'homme, cette horloge se trouve dans les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus. [14]

Cette horloge biologique a besoin d'être synchronisée par des synchroniseurs externes. La lumière est le plus puissant des synchroniseurs, et en absence de lumière, l'horloge va fonctionner en libre-cours et osciller selon une période endogène de 25,2 heures.

Lorsqu'un organisme n'est plus soumis aux influences de l'environnement telles que la lumière et la température, l'horloge biologique circadienne prend un peu de retard ou un peu d'avance selon les individus.



A la suite d'expériences réalisées chez l'homme en complète isolation temporelle avec de faibles conditions de luminosité, une période biologique proche de 25 heures (25,2 heures en moyenne) a pu être mise en évidence.

La grande majorité de la population, 95 %, possède une période comprise entre 23h30 et 24h30. Les individus possédant une période supérieure à 24 heures (entre 24 heures et 24h30) sont de l'ordre de 75 %, et 25 % de la population possède une période de moins de 24 heures (entre 23h30 et 24 heures). Les individus qui possèdent une courte période ont un chronotype du matin, ce sont des couchés tôt. Leur horloge biologique doit être quotidiennement synchronisée sur 24 heures en la retardant en moyenne de 30 minutes. [5]

L'horloge biologique a pour rôle de détecter la diminution d'intensité lumineuse qui caractérise la fin de la journée grâce à des cellules de la rétine qui seront disséminées parmi les cellules ganglionnaires. L'information transmise au noyau suprachiasmatique par ces photorécepteurs va ainsi engendrer l'excitabilité de la glande pinéale qui va synthétiser de la mélatonine à partir du tryptophane. La mélatonine (5-acétyl-5-méthoxytryptamine), une neurohormone favorisant le sommeil, va voir sa concentration augmenter à mesure que la lumière va diminuer pour atteindre un maximum vers 3h du matin. [3]

La lumière est le plus puissant des synchroniseurs de l'horloge interne circadienne, mais d'autres synchroniseurs existent, les synchroniseurs « non photiques ». La prise alimentaire, l'exercice physique ainsi que la température corporelle sont de bons exemples de l'effet synchroniseur sur l'horloge biologique. Cependant, ces synchroniseurs ont un effet sur l'horloge humaine nettement moins important que la lumière. La majorité des personnes aveugles, dépourvues de perception lumineuse, ont une altération de rythmes circadiens malgré la présence de synchroniseurs « non photiques ». Ce phénomène de libre-cours permet d'expliquer que 75% des personnes aveugles se plaignent d'avoir un sommeil de mauvaise qualité. [5]

La température corporelle qui est soumise à l'horloge biologique va influencer le sommeil. Le sommeil arrive lors de la phase descendante de la température corporelle et le réveil survient sur sa phase ascendante. Des expériences ont précisé l'influence du rythme circadien de la température corporelle sur la régulation veille-sommeil [2]. Dans des conditions normales, chez une personne active au cours de la journée, la température interne atteint une valeur maximale voisine de 37,3 °C vers 17 heures et son minimum, 36,5 °C, vers 4 - 5 heures. Le créneau temporel le plus favorable à un bon déroulement du sommeil se situe donc entre 23h30 - 00h30 et 07h00 – 08h00, période où la température est la plus faible. Si le sommeil survient en dehors de ce créneau, il sera de moins bonne qualité. Il est important que le rythme veille-sommeil soit couplé à celui de la température interne et que le contraste entre l'activité diurne et nocturne soit important. Un sommeil irrégulier, les décalages horaires ou encore le travail posté affectent ce couplage et engendrent des difficultés de concentration et une somnolence diurne. [15]

L'organisation circadienne est ainsi responsable en grande partie de la durée et du moment de survenue du sommeil. Il est important que ces deux processus de régulation, homéostatique et circadienne, soient en phase l'un avec l'autre. La pression homéostatique doit arriver à son maximum lorsqu'elle représente pour l'horloge biologique le moment idéal pour l'endormissement.



## **I.4. Fonction**

Le sommeil est une fonction physiologique chez l'homme comme chez l'animal, qui correspond à un processus biologique complexe contrôlé par des réseaux de neurones. Le sommeil est nécessaire à la récupération physique et psychique. Il a un rôle important dans le développement cérébral et il intervient par ailleurs dans les processus de mémorisation. [16]

Pour la plupart des mammifères, comme pour le rat, le sommeil est une condition nécessaire à la survie. Un état d'éveil anormal maintenu chez le rat engendre une perte de poids, et ce malgré une prise de nourriture en augmentation. Ils deviennent également plus vulnérables aux infections, et meurent après quelques semaines. [3]

### **I.4.1. Conservation de l'énergie**

C'est principalement pendant le sommeil lent que s'effectue la baisse de consommation en oxygène, ainsi que la baisse de la fréquence cardiaque. Le sommeil va permettre d'épargner cette énergie nécessaire lors de l'éveil [2]. Pour la majorité des espèces animales, il a été constaté que la pression artérielle et la fréquence cardiaque diminuent dès l'entrée en sommeil lent. [9]

L'importante dépense énergétique lors de l'éveil, va être compensée lors du sommeil lent profond. Il existe une relation entre la quantité du sommeil lent et la dépense énergétique de la journée. En effet lors d'une dépense énergétique importante au cours de la journée, la durée de sommeil ainsi que la quantité de sommeil lent sera plus importante. [2]

### **I.4.2. Fonction restauratrice**

#### **I.4.2.1 Restauration de l'organisme entier**

« C'est pendant le sommeil lent que le catabolisme est le plus faible », « Il existe pendant le sommeil un pic dans l'activité mitotique », « Différentes situations comme l'adolescence ou encore la nuit qui suit une importante activité physique, s'accompagnent d'une augmentation de la durée du sommeil ». C'est en s'appuyant sur une série d'arguments comme ci-dessus que pour certains auteurs, le sommeil a bien une fonction restauratrice de l'organisme entier. Mais les résultats d'expériences contradictoires, comme celles entraînant des modifications du sommeil après un exercice physique intense ou celles aboutissant à une privation de sommeil, ne vont avoir que très peu de conséquences sur l'état général du sujet. Cependant les effets délétères de privation de sommeil auront des conséquences sur le système nerveux central avec une baisse des processus cognitifs, des difficultés de concentration, des troubles de l'attention, ainsi que de la mémoire voire du langage. Si la privation se poursuit, des troubles neurologiques peuvent se manifester tels que des troubles de la coordination motrice et de la perception. [2]

Les résultats de ces expériences ont alors amené vers une fonction restauratrice cérébrale.



### **I.4.2.2 Restauration cérébrale et consolidation mnésique**

La plasticité cérébrale représente la capacité qu'a le cerveau de modifier sa structure synaptique. La plasticité cérébrale est alors la condition nécessaire au processus d'apprentissage et de mémorisation.

Les traces mnésiques de l'apprentissage sont fragiles et vont être stockées dans la mémoire mais resteront très fragiles et sensibles à l'oubli. Un processus de consolidation sera alors nécessaire afin de renforcer ses traces mnésiques pour aboutir à une consolidation durable de la mémoire à long terme. Le sommeil joue un rôle particulièrement important au niveau de ce processus de consolidation mnésique. [5]

Le début de la vie semble être une période essentielle pour l'apprentissage. Des études chez le rat ont rapporté que la privation de sommeil paradoxal perturbe l'apprentissage et que le sommeil paradoxal suivant l'apprentissage serait le plus important puisqu'il est le plus modifié en qualité et en quantité. [17]

En dehors de ces deux fonctions conservatrices et restauratrices, le sommeil, surtout le sommeil paradoxal, possède également une importance concernant la vie psychique et les comportements.

### **I.4.3. Vie psychique**

Selon Freud<sup>6</sup>, le rêve permettrait la décharge hors de l'inconscient des pulsions et il permettrait l'accomplissement des désirs sous forme d'hallucinations. Le sommeil paradoxal peut être considéré comme le « substrat biologique » du rêve. En effet, lors d'un réveil au cours du sommeil paradoxal, les sujets vont affirmer qu'ils étaient en train de rêver et auront un récit riche de leur rêve. Le rêve va participer à l'équilibre psychique en permettant d'assouvir les désirs, de résoudre des conflits et sa privation induirait des troubles psychotiques. [2][18]

### **I.4.4. Programmation des comportements**

Le sommeil paradoxal est particulièrement abondant chez le nouveau-né humain. Il permet le stockage des informations venant de l'extérieur. Mais, le sommeil paradoxal, permettrait surtout la réalisation de comportements innés, génétiquement programmés. Selon Jouvett, l'activité onirique serait responsable de la personnalité et des différences de comportements entre les individus soumis aux mêmes conditions environnementales. Par exemple, un écureuil élevé en cage depuis sa naissance à qui l'on donne une noisette pour la première fois de sa vie va chercher à la recouvrir, l'enfouir sous terre. L'animal a gardé des traces d'un programme génétique inné caractéristique de son espèce, on parle de comportement d'espèce. Ceci se retrouve chez l'homme dans le cas de jumeaux ayant des traits de personnalité identiques mais n'ayant pas été soumis aux mêmes conditions environnementales. [2]

---

<sup>6</sup> Sigmund Freud, médecin et psychiatre Autrichien, est le fondateur de la psychanalyse. Il a également théorisé la notion de rêve.



Ce concept de programmation endogène a également été abordé au travers des liens qui existaient entre les mimiques faciales et le sommeil du nouveau-né. Les résultats des études réalisées à partir d'observations visuelles révèlent qu'il existe une étroite relation entre le sommeil paradoxal de l'enfant et ses mimiques. En effet la quasi-totalité des ces derniers surviennent au cours du sommeil paradoxal. Les nouveaux nés s'exerceraient donc, au cours du sommeil paradoxal, à la réalisation du comportement instinctif de succion. [17]

La succession et la régulation des différents états du sommeil ainsi que ses fonctions nécessitent une organisation importante. Ceci sera présidé par différents groupes cellulaires du tronc cérébral.



## I.5. Réseaux neuronaux

Plusieurs noyaux du diencephale, du tronc cérébral, ou encore du bulbe rachidien, vont déterminer l'état de vigilance en utilisant divers neurotransmetteurs. Ces noyaux ont tous des projections vers de nombreuses régions, ce qui va expliquer la multiplicité de leurs effets. Ces projections qui sont très étendues ne seront pas représentées, ou de façon simplifiée, sur les schémas ci-dessous. [3]

### I.5.1. Réseau de l'éveil

Le réseau de l'éveil est complexe et va mettre en jeu des structures multiples (cf. Figure 7). L'activité corticale enregistrée pendant l'éveil est dite désynchronisée, elle s'oppose à la synchronisation observée pendant le sommeil. Les structures cérébrales de l'éveil se retrouvent au niveau du diencephale et du tronc cérébral. Aucune des différentes structures décrites ci-dessous n'est indispensable à l'activation corticale. [5]

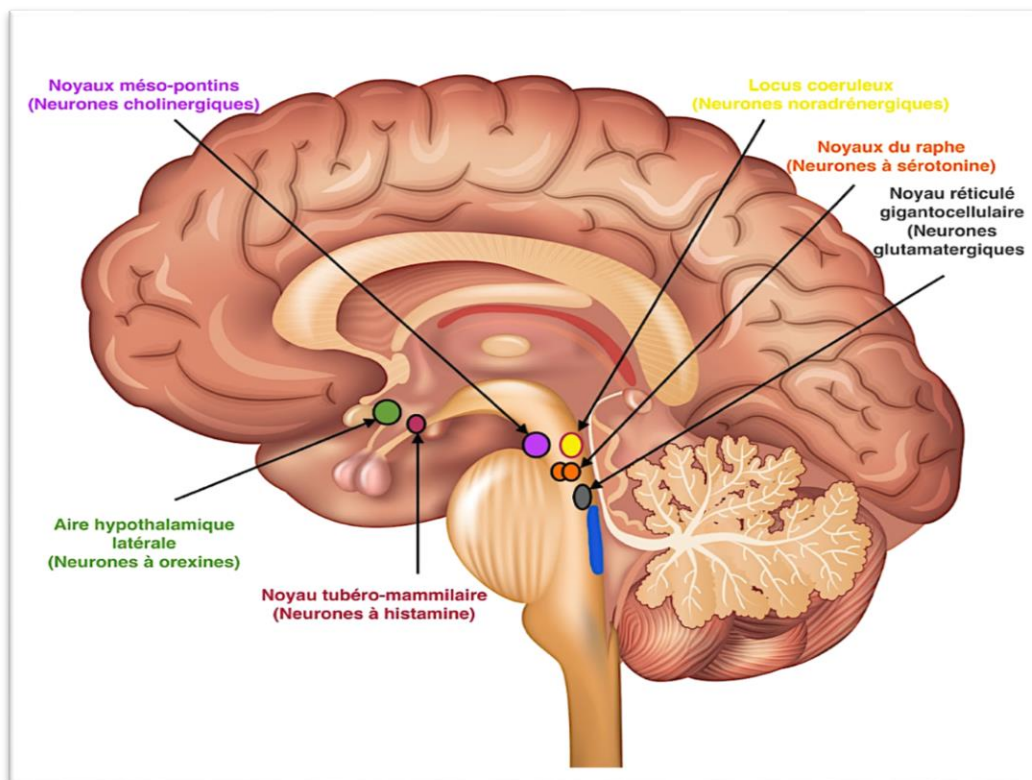


Figure 7 : Les différentes structures et leurs neurones impliqués dans le réseau de l'éveil.

Source : Servier Medical Art.

Schématiquement, les composantes du réseau de l'éveil peuvent être regroupées en trois voies.

Les voies ventrales : la voie réticulo-hypothalamo-corticale va se projeter vers l'hypothalamus postérieur, et la voie réticulo-baso-corticale vers les noyaux du télencéphale basal.  
La voie dorsale : c'est la voie réticulo-thalamo-corticale. Elle va activer les noyaux mésopontins, la formation réticulée et le thalamus.



L'un des composants essentiels du réseau de l'éveil est un groupe de noyaux mésopontiques à neurones cholinergiques mais il n'est cependant pas le seul mécanisme responsable de la veille. Les neurones histaminergiques du noyau tubéro-mamillaire, les neurones sérotoninergiques des noyaux du raphé et les neurones noradrénergiques du locus coeruleus sont aussi impliqués. Et c'est par l'activation périodique de ces réseaux de neurones cholinergique et aminergiques que l'état de veille se met en place. [3]

### **I.5.1.1 Le système d'éveil ascendant**

L'activation corticale nécessaire à l'éveil se fait par le « système d'éveil ascendant » qui est composé du noyau réticulé bulbaire magnocellulaire, des noyaux mésopontins et de la formation réticulée qui se projette sur les noyaux thalamiques.

#### **I.5.1.1.1. Le noyau réticulé bulbaire magnocellulaire**

Encore appelé noyau réticulé gigantocellulaire ventral, ses neurones glutamatergiques vont se projeter sur la formation réticulée mésencéphalique, sur l'hypothalamus postérieur et sur les groupes cholinergiques mésopontins. Sa stimulation va provoquer un éveil intense et prolongé alors que sa lésion complète sera létale. [9][5]

#### **I.5.1.1.2. Les noyaux mésopontins cholinergiques**

Ces neurones cholinergiques se projettent sur le thalamus où l'acétylcholine exerce une double action : une diminution de l'activité du noyau réticulaire thalamique appartenant au système de l'éveil et une activation des neurones intralaminaires corticaux glutamatergiques impliqués dans l'éveil. [9][5]

#### **I.5.1.1.3. La formation réticulée mésencéphalique**

Cette formation réticulée se projette sur les noyaux thalamiques et sa stimulation déclenche un éveil prolongé. Sa lésion quant à elle, comme pour l'hypothalamus postérieur, va provoquer un coma profond qui ne sera que passager. Ces noyaux monoaminergiques et cholinergiques vont jouer un rôle clef dans l'activation corticale. [9][5]

D'autres structures font également partie du système ascendant de l'éveil.

#### **I.5.1.1.4. Autres structures**

Au niveau du pont, de chaque côté de quatrième ventricule, se trouve le locus coeruleus. Les noyaux du locus coeruleus utilisent des neurones à noradrénergiques pour envoyer des projections vers le cortex et le thalamus. Ses neurones sont actifs lors de l'éveil mais ont une faible activité tonique et s'activent transitoirement lors de stimuli sensoriels. [9][5]

Les influx vers le cortex cérébral sont potentialisés par des neurones du noyau de l'hypothalamus latéral : les neurones à orexines. Découvert plus récemment au niveau de l'aire hypothalamique latérale, ce groupe de neurones synthétise deux peptides : l'orexine-A et l'orexine-B. Leur séquence est relativement proche de la sécrétine gastrique, c'est pourquoi on peut également les voir appelées hypocrétine 1 et hypocrétine 2. La stimulation de ces neurones favorise l'éveil et va augmenter la prise alimentaire (raison pour laquelle elles s'appellent orexines).



Chez l'animal, la lésion neurotoxique des neurones à orexines provoque un phénotype proche de la narcolepsie. Ces neurones reçoivent des afférences du tronc cérébral, notamment du locus coeruleus, et l'administration d'hypocrétine dans le locus coeruleus du rat entraîne l'éveil. [5]

Les noyaux du raphé sont situés sur la ligne médiane du tronc cérébral, ils contiennent des neurones à sérotonine se projetant vers le cortex et l'hypothalamus. Actifs lors de l'éveil, leur stimulation est éveillante. Mais contrairement aux autres groupes aminergiques vu précédemment, leur lésion ne va pas entraîner de somnolence mais va provoquer une insomnie prolongée de plusieurs jours. [9][5]

### **I.5.1.2 Les voies activatrices de l'éveil**

Les structures du « système d'éveil ascendant » vont être à l'origine de trois voies activatrices de l'éveil : deux ventrales et une dorsale.

#### **I.5.1.2.1. Les voies ventrales**

##### **I.5.1.2.1.1. La voie réticulo-hypothalamo-corticale**

Elle se projette sur le noyau tubéro-mamillaire de l'hypothalamus postérieur, qui envoie des projections sur l'hypothalamus antérieur, le cortex mais aussi vers les systèmes cathécholaminergiques et les noyaux du raphé.

Une stimulation électrique de l'hypothalamus a permis de mettre en évidence le déclenchement d'un éveil hyperactif alors que sa lésion électrolytique entraîne un coma prolongé. Le noyau tubéro-mamillaire de l'hypothalamus postérieur est composé de neurones à histamine. Ces neurones se localisent dans le noyau tubéro-mamillaire, une structure de l'hypothalamus qui présente une activité tonique d'éveil, diminuant au cours du sommeil et s'arrêtant pendant le sommeil paradoxal [9]. Le système histaminergique d'éveil va être bloqué par les anti-histaminiques de type H<sub>1</sub>, ce qui induit une somnolence. C'est la pharmacologie de l'histamine qui a confirmé son rôle dans l'éveil. [4][5]

##### **I.5.1.2.1.2. La voie réticulo-baso-corticale**

Elle se projette sur les noyaux du télencéphale basal, dont le noyau basal de Meynert qui fonctionne en synergie avec l'hypothalamus postérieur, et sur le cortex.

Le télencéphale basal possède des neurones GABAergiques, glutamatergiques et cholinergiques. Ses neurones envoient des projections à tout le cortex et aux noyaux thalamiques. Leur stimulation favorise l'éveil et la plupart de ses neurones sont actifs pendant l'éveil et le sommeil paradoxal. La lésion neurotoxique chez l'animal ne va entraîner qu'une brève diminution de l'éveil. [9][5]





#### **I.5.1.2.2. La voie dorsale**

La troisième voie, la voie réticulo-thalamo-corticale est issue des neurones mésopontins et de la formation réticulée mésencéphalique. Elle se projette sur les noyaux intralaminaires à glutamate et le noyau réticulaire à GABA du thalamus qui vont à leur tour se projeter vers le cortex cérébral.

L'éveil doit être envisagé par des variations d'intensité de ces différents neurones. Lorsqu'il existe un bon équilibre entre ces différentes voies de l'éveil, le sujet est éveillé, créatif, capable de résoudre des problèmes. S'il y a trop d'éveil, cela va provoquer une hypervigilance amenant à une insomnie pendant la nuit. Au fur et à mesure que l'éveil augmente, il pourra se produire un dysfonctionnement cognitif, et dans certains cas extrêmes, de la peur voire des hallucinations. D'autre part, avec une hypoactivation, les symptômes d'une diminution de l'éveil vont aller d'une simple inattention à une somnolence diurne excessive. [19]



## I.5.2. Réseau de l'endormissement

Le réseau de l'éveil et ses différents systèmes est entretenu par des stimulations internes comme la soif ou la faim, et par des stimulations externes comme les facteurs sociologiques. L'arrêt de ces stimulations n'est pas suffisant pour déclencher l'envie de dormir. [20]

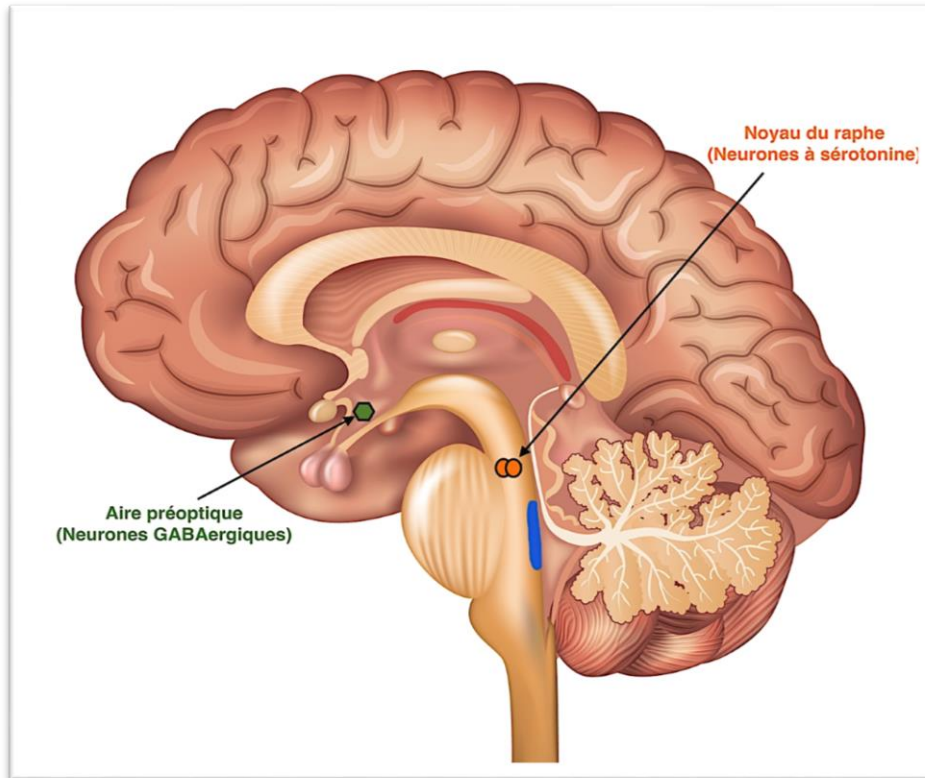


Figure 8 : Les différentes structures et leurs neurones impliqués dans l'endormissement.  
Source : Servier Medical Art.

Le système anti-éveil déclenche le sommeil à un moment précis du nycthémère qui est défini par l'horloge biologique, représentée par les noyaux suprachiasmatiques. Lors de l'éveil, l'aire préoptique ventrolatérale de l'hypothalamus est inhibée par le locus coeruleus, le noyau du raphé et les noyaux mésopontins (cf. Figure 8). La sérotonine est capable de stimuler cette zone et il semblerait que sans elle le sommeil ne puisse survenir. [21]

### I.5.2.1 Rôle de la sérotonine

Les neurones à sérotonine sont issus du raphé antérieur dont une partie des projections se termine au niveau de l'hypothalamus antérieur et plus précisément au niveau des aires préoptiques. Une lésion des neurones du raphé entraîne une insomnie prolongée ainsi qu'une baisse de sérotonine cérébrale. La sérotonine joue un rôle aussi bien lors de l'éveil que lors du sommeil. En effet, son inhibition par le blocage de la tryptophane hydroxylase grâce à la parachlorophénylalanine, va entraîner une insomnie. L'injection de son précurseur, le 5-HTP, va restaurer les taux de sérotonine, laissant réapparaître le sommeil lent et le sommeil paradoxal. Ces simples observations ont suffi à considérer la sérotonine comme « l'hormone du sommeil ». [5][20][21]



Mais, par la suite, l'activité des neurones à sérotonine a été étudiée et il a été démontré que leur activité unitaire est maximale lors de l'éveil, diminue au début du sommeil et s'arrête complètement lors du sommeil paradoxal. [9]

Il a alors été proposé, à la suite de ces résultats contradictoires, que la libération de sérotonine au cours de l'éveil correspond à une étape nécessaire à l'endormissement. Le mécanisme impliqué n'est pas totalement élucidé mais il semblerait qu'une activation des neurones GABAergiques responsables du sommeil soit nécessaire à l'action hypnogène de la sérotonine. [5]

### **I.5.2.2 Rôle des neurones GABAergiques**

Le rôle de ces neurones de l'aire préoptique latéral a été mis en évidence par des lésions avec l'acide iboténique, provoquant une insomnie de très longue durée, environ 3 semaines, confirmant l'activité hypnogène du GABA. Cette insomnie va être contrée par l'injection de muscimol (agoniste du GABA) dans l'hypothalamus qui, comme nous l'avons vu précédemment, contient les neurones d'éveil à histamine et à orexine. Ce résultat chez l'animal amène à la conclusion que l'aire préoptique de l'hypothalamus n'est pas un « centre du sommeil », mais qu'elle correspond à une région contrôlant l'éveil. [5][9]

Les neurones GABAergiques vont donc induire le sommeil par une inhibition des systèmes de l'éveil en se projetant sur la quasi-totalité de ces structures responsable de l'éveil. Il s'agit alors d'un système anti-éveil, qui sera responsable de l'endormissement. Ce système anti-éveil, situé dans l'aire préoptique qui contrôle également des fonctions vitales comme la thermorégulation ou encore la faim, va pouvoir analyser l'état fonctionnel de l'organisme et ainsi déclencher le sommeil à un moment indiqué par l'horloge biologique. De manière similaire, les neurones GABAergiques de l'aire préoptique vont par ailleurs recevoir des projections inhibitrices de la majorité des neurones responsables de l'éveil. [9][5][20]

L'alternance veille-sommeil serait alors la résultante d'une délicate balance entre ces deux systèmes neuronaux.

### **I.5.2.3 Rôle de l'adénosine**

L'adénosine jouerait un rôle clef dans la balance veille-sommeil. L'adénosine peut se fixer sur quatre types de récepteurs : A1, A2a, A2b et A3. Les récepteurs A1 vont avoir une action inhibitrice alors que les A2 vont stimuler la cellule qui porte ce récepteur. L'adénosine va s'accumuler lors de l'éveil et induire une diminution de l'activité des neurones cholinergiques par les récepteurs A1 et une augmentation de l'activité des neurones GABAergiques par les récepteurs A2a. [5]



### I.5.3. Réseau du sommeil lent

Le sommeil lent, léger et profond, est défini sous le terme de « *non REM sleep* ». En effet, alors que le sommeil paradoxal « *REM sleep* » est facilement caractérisable par plusieurs paramètres, le sommeil lent léger est caractérisé par la présence de complexe K et de fuseaux. Le sommeil lent profond est caractérisé par la présence d'ondes lentes ou  $\delta$  et apparaît avec la disparition des effets cholinergiques de l'éveil et l'inhibition du système de l'éveil (cf. Figure 9). [22]

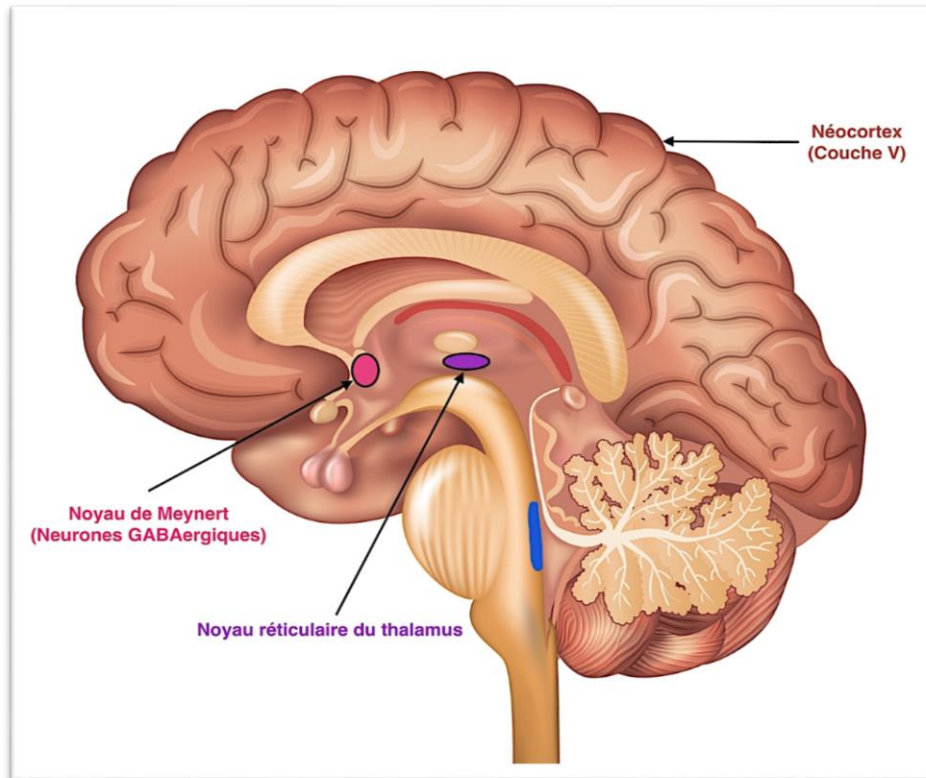


Figure 9 : Les différentes structures et leurs neurones impliqués dans le sommeil lent.  
Source : Servier Medical Art.

#### I.5.3.1 Fuseaux de sommeil

Il s'agit d'une activité électrique qui va prendre naissance au niveau du noyau réticulaire thalamique GABAergique et qui va présenter des décharges de potentiels d'action à la fréquence de fuseaux, de 14 à 16 Hz [5]. Ces hyperpolarisations cycliques vont être à l'origine d'un blocage des messages sensoriels au début de l'endormissement : en effet, un neurone hyperpolarisé n'émet plus de message. [22]

Les neurones du noyau réticulaire thalamique vont entraîner à leur rythme les neurones thalamo-corticaux qui vont à leur tour induire des « ondes lentes » dans tout le cortex.



### **I.5.3.2 Ondes lentes ou delta**

Ces ondes lentes de grande amplitude sont produites par le néocortex et elles sont le résultat de l'addition des hyperpolarisations des cellules de la couche V induites par des projections GABAergiques provenant du noyau basal de Meynert. L'animal sans néocortex est hyperactif : en effet, la néodécortication totale supprime l'activité électrique lente mais le comportement de sommeil reste présent. [5]

Lorsqu'ils sont dans un état d'activité oscillatoire, les neurones thalamo-corticaux synchronisent les neurones corticaux avec eux, entraînant ainsi une déconnexion du cortex vis-à-vis du monde extérieur.

Ainsi, au cours du sommeil lent, les neurones GABAergiques de l'aire préoptique ventrolatérale et ceux du thalamus ont une activité électrique régulière contrairement aux neurones (histamine, acétylcholine, noradrénaline, hypocrétine et dopamine) du système ascendant activateur de l'éveil qui ont une activité quasiment inexistante.



#### I.5.4. Réseau du sommeil paradoxal

Le sommeil paradoxal est la résultante de l'interaction entre le réseau exécutif, et un réseau dit permissif ou réseau inhibiteur qui va contrôler le réseau du sommeil (cf. Figure 10). [9]

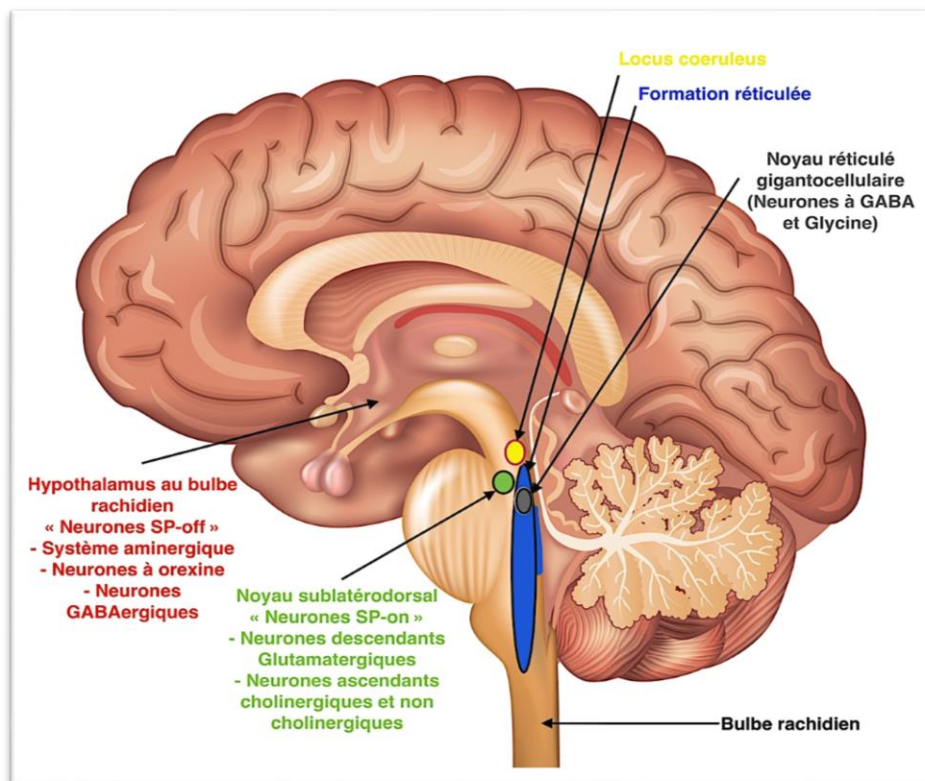


Figure 10 : Les différentes structures et leurs neurones impliqués dans le sommeil paradoxal.

Source : Servier Medical Art.

Le réseau exécutif : les neurones à acétylcholine qui vont stimuler le thalamus et le télencéphale basal vont être responsables de l'activité corticale rapide. Les neurones à glutamate vont se projeter sur les neurones à acétylcholine, sur les neurones GABAergiques de l'hypothalamus, sur la formation réticulée (paralysie musculaire) ainsi que sur les noyaux oculomoteurs (mouvements oculaires).

Le réseau permissif : il est constitué de neurones à sérotonine, noradrénaline et GABA. Il va empêcher le déclenchement du sommeil paradoxal au cours de l'éveil en inhibant le réseau exécutif.

[20]

##### I.5.4.1 Le réseau exécutif

Les neurones responsables du maintien du sommeil paradoxal et de son déclenchement se localisent au niveau du tronc cérébral. Des lésions du locus coeruleus et de la formation réticulée vont provoquer la suppression presque totale du sommeil paradoxal pendant plusieurs semaines. Cette région fut alors considérée comme le « centre du sommeil paradoxal » mais plus tard, des expériences ne concernant que des lésions neuronales, ont révélées qu'il ne s'agissait en fait que d'une partie du réseau exécutif du sommeil paradoxal. [9]



Des lésions extensives, comme lors d'expériences chez le chat où la partie antérieure du cerveau a été enlevée, induisent une disparition du sommeil paradoxal. Alors que des lésions plus restreintes induisent un sommeil paradoxal sans atonie musculaire. En effet, le chat lésé électrolytiquement au niveau pontique, ne va plus être paralysé pendant la phase de son sommeil paradoxal, ce qui va correspondre à un sommeil paradoxal sans atonie musculaire. Il y aura la présence dans ce « centre du sommeil », nommé noyau sublatérodorsal, des neurones ayant une activité tonique spécifique lors du sommeil paradoxal. On va parler de neurones SP-on avec une population descendante qui sera responsable de l'atonie musculaire et une population ascendante responsable de l'activation corticale. [5]

#### **I.5.4.1.1. Réseau de l'atonie musculaire**

Les neurones descendants du noyau sublatérodorsal sont glutamatergiques et vont se projeter sur d'autres neurones du noyau gigantocellulaire ventral qui vont libérer des neurotransmetteurs inhibiteurs, le GABA et la glycine. Ils vont alors inhiber en hyperpolarisant les motoneurones crâniens et spinaux lors du sommeil paradoxal. [5]

#### **I.5.4.1.2. Activation corticale**

L'activation corticale aurait pour origine deux populations de neurones. Une population cholinergique, active lors de l'éveil et du sommeil paradoxal et une autre, non cholinergique qui est uniquement active lors du sommeil paradoxal. Ces neurones se projetant ainsi sur le thalamus et l'hypothalamus postérieur, avant d'atteindre le cortex. [9]

#### **I.5.4.2 Le réseau inhibiteur**

Il est assuré par les systèmes aminergiques (noradrénaline, sérotonine et histamine) et les neurones orexinergiques. On va parler de neurones SP-off qui seront localisés de l'hypothalamus au bulbe rachidien. En s'arrêtant de fonctionner, ces neurones SP-off vont lever l'inhibition exercée sur les neurones du système exécutif, permettant ainsi son activité. Alors que l'activation des systèmes SP-off va être responsable de l'arrêt du sommeil paradoxal. [9][5]

Il a été montré que les neurones aminergiques sont actifs pendant l'éveil et cessent leur activité lors du sommeil paradoxal. Au niveau pharmacologique, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et/ou de la noradrénaline, en augmentant la quantité cérébrale de ces deux neurotransmetteurs, sont susceptibles d'induire une diminution du sommeil paradoxal.

Enfin, un dernier type de neurones SP-off a été identifié plus récemment et concerne les neurones GABAergique. Leur activation éviterait la survenue du sommeil paradoxal pendant le sommeil lent ou encore lors de l'éveil et ceci par leurs projections inhibitrices sur les neurones SP-on glutamatergiques localisés dans le noyau sublatérodorsal. Il s'agit des neurones SP-off les plus importants : en effet, leur arrêt est nécessaire mais également suffisant pour la mise en route des neurones SP-on.



L'arrêt de l'ensemble des neurones SP-off lors du sommeil paradoxal serait quant à lui induit par l'action d'autres neurones SP-on de type GABAergique. L'activation de l'ensemble des neurones GABAergiques SP-on va être responsable de la mise en route du sommeil paradoxal et de l'arrêt de neurones SP-off. [5]

Le cycle veille-sommeil fait intervenir de multiples structures cérébrales et mécanismes cellulaires (cf. Tableau 2). Chaque état de veille et de sommeil possède son propre réseau mais de multiples interactions entre ces réseaux ont lieux.

Tableau 2 : Résumé des mécanismes cellulaires de la veille et du sommeil.

Structures impliquées	Neurotransmetteurs	État d'activité
<p><b><u>Veille</u></b></p> <p>Noyaux mésopontins Locus coeruleus Noyaux du raphé Aire hypothalamique latérale Noyaux tubéro-mamillaire</p>	<p>Acétylcholine Noradrénaline Sérotonine Orexine Histamine</p>	<p>Actif Actif Actif Actif Actif</p>
<p><b><u>Sommeil lent</u></b></p> <p>Noyaux mésopontins Locus coeruleus Noyaux du raphé Noyaux tubéro-mamillaire</p>	<p>Acétylcholine Noradrénaline Sérotonine Histamine</p>	<p>Activité réduite Activité réduite Activité réduite Activité réduite</p>
<p><b><u>Sommeil paradoxal</u></b></p> <p>Noyaux mésopontins Locus coeruleus Noyaux du raphé Noyaux tubéro-mamillaire</p>	<p>Acétylcholine Noradrénaline Sérotonine Histamine</p>	<p>Actif Actif Inactif Inactif</p>





### I.5.5. L'interrupteur veille-sommeil

L'hypothalamus est un centre primordial du contrôle veille-sommeil. Les circuits spécifiques qui vont réguler le sommeil et la veille seront appelés interrupteur veille-sommeil.

Le bouton « *on* », le promoteur de la veille est localisé dans le noyau tubéro-mamillaire de l'hypothalamus tandis que le bouton « *off* », promoteur du sommeil est localisé dans le noyau préoptique ventrolatéral de l'hypothalamus. L'histamine dans le noyau tubéro-mamillaire, et le GABA dans le noyau préoptique ventrolatéral, sont les deux neurotransmetteurs clefs de la régulation de l'interrupteur veille-sommeil. Lorsque le noyau tubéro-mamillaire est actif et que l'histamine est libérée dans le cortex et au niveau du noyau préoptique ventrolatéral, le promoteur de la veille est en position « *on* », et le promoteur du sommeil est inhibé. Inversement, lorsque le sujet est endormi, le noyau préoptique ventrolatéral est actif et le GABA est libéré au niveau du noyau tubéro-mamillaire.

Deux autres groupes de neurones sont considérés comme régulateur de l'interrupteur veille-sommeil : les neurones à orexine de l'hypothalamus latéral, et les neurones sensibles à la mélatonine du noyau suprachiasmatique. Les neurones à orexines stabilisent et produisent la veille, et le noyau suprachiasmatique de l'hypothalamus, horloge biologique, sera activé pour promouvoir le sommeil ou la veille. Cette horloge cérébrale va réguler les afférences circadiennes de l'interrupteur veille-sommeil en fonction de la lumière, de la mélatonine et de l'activité.

Au cours de la journée, l'entraînement circadien de la veille diminue et l'entraînement homéostatique du sommeil augmente jusqu'à dépasser un certain point d'équilibre où le promoteur du sommeil, le noyau préoptique ventrolatéral est stimulé afin de libérer du GABA au niveau du noyau tubéro-mamillaire et ainsi inhiber la veille.

Il est possible de conceptualiser l'insomnie par la mise en position « *on* » de l'interrupteur veille-sommeil durant la journée. L'insomnie peut ainsi être traitée soit par des substances qui augmentent les effets du GABA, ce qui inhibe le promoteur de la veille, soit par des substances qui bloquent les effets de la libération d'histamine par le promoteur de la veille. [19]

La régulation du sommeil ne peut donc s'envisager sans celle de l'éveil. C'est ainsi que l'insomnie peut être considérée comme un trouble de l'éveil et non comme un trouble du sommeil.



## I.6. Les insomnies

### I.6.1. Définition et épidémiologie

L'insomnie se présente sous la forme de difficultés à initier le sommeil, à maintenir le sommeil ou encore par des éveils matinaux précoces. Elle se définit comme l'incapacité à dormir suffisamment ou assez profondément pour se sentir reposé. [3][9]

L'étude du sommeil en médecine est un domaine relativement jeune en comparaison avec d'autres branches médicales, c'est pourquoi il existe encore de nombreuses zones d'incertitudes concernant l'épidémiologie. De plus, l'hétérogénéité des méthodes d'enquêtes ainsi que les différentes définitions de l'insomnie ont amené à la description de prévalences très variables. Environ 50 % des adultes en France déclarent souffrir d'insomnies, alors qu'avec l'utilisation du DSM-V<sup>7</sup>, une classification plus stricte, l'insomnie ne concernerait pas plus de 20 % de la population. Les plaintes d'insomnie sont plus élevées chez la femme, mais le sommeil semble de plus mauvaise qualité chez l'homme. Les sujets jeunes sont plus touchés par les troubles de l'initiation du sommeil, alors que les troubles de maintien du sommeil sont plus caractéristiques du sujet d'âge plus avancé. [23][24][25]

La notion d'insomnie repose sur la plainte et la description du patient, ce qui nécessite une classification afin d'identifier le type d'insomnie décrit par le patient.

### I.6.2. Classification

La troisième édition de la classification internationale des troubles du sommeil (ICSD-3, International Classification of Sleep Disorders) fait référence en médecine du sommeil. D'autres systèmes de classification des troubles du sommeil sont proposés par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) à partir de la Classification Internationale des Maladies (CIM) et par l'American Psychiatric Association dans le Diagnostic and Statistical Manual of Sleep Disorder cinquième édition (DSM-V).

Plusieurs différences existent entre ces trois systèmes de classification. L'ICSD et le DSM se démarquent par l'utilisation de critères diagnostiques basés sur des éléments physiopathologiques objectifs, comme des résultats d'examens électrophysiologique ou biologique alors que CIM repose sur des critères symptomatiques et des résultats d'investigations, comme la polysomnographie. La CIM est un système global incluant l'ensemble des maladies et de ce fait cette classification est peu détaillée mais elle sera la seule classification reconnue par les autorités de santé. La classification du DSM-V est plus exhaustive et s'adresse aux acteurs du domaine de la santé mentale. Elle sera plus simplifiée par rapport à la classification de l'ICSD-3 qui est plus technique et essentiellement utilisée en médecine du sommeil. La classification ci-dessous s'attache aux insomnies proprement dites de l'adulte telles qu'elles sont classées par l'ICSD. [26]

---

<sup>7</sup> *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* est un ouvrage de référence publié par l'*American Psychiatric Association* qui permet de décrire et de classer les troubles mentaux.



### **I.6.2.1 Les insomnies aiguës**

Insomnie aiguë (situationnelle) : cette insomnie ne dure que quelques nuits. Elle se manifeste par des problèmes d'endormissements, des réveils nocturnes ou un réveil précoce dû à un souci sur lequel l'attention est focalisée. Le facteur responsable de cette insomnie est généralement facile à identifier et peut correspondre à une douleur aiguë ou encore à un facteur de l'environnement (bruit, lumière, température excessive...). [25][27]

Insomnie subaiguë (à court terme) : elle est la conséquence d'un événement de vie marquant un stress physique ou psychologique important. Cette insomnie peut faire suite au décès d'un proche, à un divorce ou encore à une maladie. Elle est d'une durée généralement plus longue (entre 2 et 4 semaines) et il existe alors un véritable risque d'évolution vers l'insomnie chronique. [25]

### **I.6.2.2 Les insomnies chroniques**

Le critère de durée de l'ICSD-3 pour l'insomnie chronique est de trois mois avec au moins trois insomnies par semaine. Cette classification distingue deux types d'insomnie chronique. D'une part l'insomnie primaire qui inclut l'insomnie psychophysique, les troubles de la perception du sommeil et l'insomnie idiopathique. Et d'autre part, l'insomnie secondaire qui sera associée à des maladies psychiatriques et neurologiques. [28]

#### **I.6.2.2.1. Les insomnies chroniques sans comorbidité (primaires)**

Insomnie psychophysique : il existe un conditionnement physiologique et mental qui s'oppose au sommeil. Une appréhension exagérée en regard du sommeil, concernant aussi bien le rituel des couchers que des stimuli situationnels tels que la chambre ou le lit. Cette insomnie est généralement la résultante d'une circonstance initiale stressante aboutissant à un conditionnement négatif du sommeil. Ce type d'insomnie a tendance à s'auto-entretenir même après la disparition de la circonstance initiale ayant présidé l'établissement de ce conditionnement. [25][29]

Troubles de la perception du sommeil : cette insomnie paradoxale correspond à des plaintes d'insomnies alors que les résultats d'enregistrements du sommeil sont normaux. Les personnes souffrant de troubles de la perception du sommeil vont surestimer leur temps d'endormissement et sous-estimer leur temps total de sommeil. [25][29]

Insomnie idiopathique : elle débute durant l'enfance et perdure de façon stable. Ce trouble est très rare. En l'absence de cause psychiatrique ou organique, elle pourrait être due à une anomalie du contrôle du système veille-sommeil. [25][29]



### **I.6.2.2.2. Les insomnies chroniques avec comorbidités (secondaires)**

Insomnies associées à des maladies psychiatriques et des facteurs psychologiques : tous les troubles de l'humeur ou affectifs sont susceptibles d'altérer l'organisation du sommeil. L'insomnie fait alors partie de nombreux tableaux psychiatriques. [2]

- Troubles de l'humeur : l'insomnie est un des symptômes les plus fréquents de la dépression. Elle est présente de façon assez caractéristique par des réveils anormalement précoces [25]. Chez la personne déprimée, l'endormissement n'est généralement pas retardé, et peut même être plus rapide. Mais le sommeil est fragmenté par beaucoup d'éveils nocturnes et il est surtout écourté. Le réveil précoce laisse le sujet asthénique. L'étude polysomnographique de sujets atteints a permis de mettre en évidence l'augmentation du nombre et des changements de stades, une diminution du sommeil lent profond et une modification du sommeil paradoxal. Ce dernier est anormalement concentré en première partie de nuit et sa latence d'apparition est diminuée. [2]
- Troubles anxieux : ils regroupent notamment le stress post-traumatique, le trouble obsessionnel compulsif, le trouble panique, les phobies ainsi que l'anxiété généralisée. L'insomnie des troubles anxieux se caractérise par une difficulté d'endormissement due à des réflexions sur les sujets à l'origine de l'anxiété, et par des éveils nocturnes [25]. L'anxiété stimule les systèmes d'éveils et elle s'oppose ainsi à l'initiation et au maintien du sommeil. L'endormissement est difficile et retardé, et le sommeil est fragmenté et écourté. L'architecture du sommeil peut donc être modifiée avec une majoration du sommeil lent léger (stade I et II) au détriment du sommeil lent profond (stade III et IV). Il y a également une faible diminution du sommeil paradoxal sans modification de sa latence d'apparition contrairement aux troubles de l'humeur. [2]

Insomnies associées à des maladies organiques : les facteurs organiques responsables d'insomnies sont très nombreux et le sont pour différentes raisons. Certaines lésions du système nerveux central lors de la maladie de Parkinson ou encore lors de démence, peuvent altérer la régulation du rythme veille-sommeil. De plus certains symptômes propres à ces maladies (douleurs, pollakiurie, dyspnées) auront des répercussions sur le sommeil. Enfin, l'anxiété engendrée par la maladie est un facteur indirect d'insomnie. [2]



### I.6.3. Diagnostic de l'insomnie

« L'insomnie se diagnostique essentiellement par une évaluation clinique, au moyen d'une approche médicale et psychiatrique soignée et détaillée et d'un historique méticuleux du sommeil » *American Academy of Sleep Medicine*

Le diagnostic de l'insomnie repose principalement sur l'évaluation clinique du patient à travers son écoute. Le patient rapporte ce dont il se souvient, c'est pourquoi il est également important de recueillir le témoignage de la personne qui partage le même lit afin d'apporter des éléments supplémentaires [2]. L'évaluation de l'insomnie doit préciser s'il s'agit de troubles de l'endormissement, du maintien de sommeil ou de réveils précoces. Mais elle doit également préciser la durée et l'évolution de l'insomnie. [5]

La démarche diagnostique de l'insomnie consistera à :

- Identifier la nature de la plainte dans l'ensemble du cycle veille-sommeil,
  - o Type, fréquence, ancienneté et sévérité
  - o Répercussions diurnes
  - o Traitement pour dormir antérieur ou en cours
  - o Temps passé au lit, temps de sommeil et besoin de sommeil habituel
- Préciser les facteurs environnementaux, le rythme de vie et de travail du patient, les habitudes relatives au sommeil, et l'existence d'évènement déclenchants des soucis ou du stress,
- Rechercher des symptômes évocateurs des troubles du sommeil associés comme l'apnée du sommeil ou encore le syndrome des jambes sans repos,
- Rechercher une pathologie associée à l'insomnie comme un état douloureux, des troubles psychiques ou somatiques (troubles respiratoires, reflux gastro-oesophagien...),
- Détecter l'usage de substances perturbant le sommeil comme la prise de stimulants, d'alcool, de drogues ou encore de médicaments.

A la suite de cette investigation clinique, il sera possible d'affirmer la réalité de l'insomnie (difficulté à s'endormir, difficulté à rester endormi ou réveil trop précoce). Cette investigation permet aussi de différencier un trouble du sommeil associé à l'insomnie, comme l'apnée du sommeil ou encore des mouvements périodiques des membres, de ce qui n'est pas une insomnie (court dormeur et troubles du rythme circadien). Elle va identifier une insomnie aiguë (situationnelle ou de court terme) ou une insomnie chronique (avec ou sans comorbidité). Mais il ne faut pas oublier que certaines insomnies chroniques peuvent avoir un caractère inconstant, et que certaines insomnies aiguës peuvent se synchroniser. Et enfin, l'investigation va renseigner sur la sévérité de l'insomnie (cf. Tableau 3).



Tableau 3 : Critères de sévérité issues de l'investigation clinique du patient insomniaque. [30]

Sévérité	Fréquence/semaine	Retentissement diurne
<b>Insomnie légère</b>	1 nuit	Faible retentissement
<b>Insomnie modérée</b>	2 ou 3 nuits	Fatigue, état maussade, tension et irritabilité
<b>Insomnie sévère</b>	4 nuits ou plus	Fatigue, état maussade, tension, irritabilité et troubles de la concentration avec altération des performances psychomotrices

Il est recommandé de compléter l'investigation clinique par l'agenda du sommeil qui facilite l'autoévaluation du problème.

### I.6.3.1 L'agenda du sommeil (cf. Annexe 1)

Le patient doit indiquer les heures de lever et de coucher ainsi qu'une estimation du temps requis à l'endormissement. Il faudra aussi indiquer la fréquence et la durée des éveils nocturnes ainsi que la durée et qualité du sommeil. Cet agenda du sommeil devra être complété chaque matin et cela pour une durée d'une semaine. [5]

Il sera important de différencier le temps de sommeil et le temps passé au lit. L'horaire de coucher sera symbolisé par une croix (X) alors que le temps de sommeil le sera par des hachures.

L'agenda du sommeil permet de discuter des habitudes du patient, mais ne renseigne pas sur les cycles du sommeil et sur leurs durées.

### I.6.3.2 La polysomnographie

Cette technique permet de visualiser graphiquement la veille et le sommeil en associant l'enregistrement de l'activité électroencéphalographique, les mouvements oculaires, l'activité des muscles du menton, ainsi que l'activité cardiaque et respiratoire.

Elle peut être réalisée en situation ambulatoire ou dans un centre du sommeil et peut s'avérer utile pour les patients présentant des signes d'apnées du sommeil ou encore pour ceux se plaignant d'insomnies paradoxales. [5]

### I.6.3.3 L'actimétrie

Cette technique permet de compléter les données de l'agenda du sommeil. Il s'agit d'un petit bracelet qui va enregistrer les mouvements lors du sommeil. Ses mesures, manquant parfois de précision, permettent d'étudier la durée totale de la période d'inactivité et les éveils en cours de nuit. [2]



#### I.6.4. Les conséquences et les impacts de l'insomnie

L'insomnie a des retentissements diurnes parfois très importants et affecte ainsi la vie sociale et l'activité professionnelle. La sensation de fatigue engendrée par le manque de sommeil, la baisse de vigilance, les troubles de l'humeur et l'altération des capacités cognitivo-motrices modifient le comportement de l'individu et peuvent conduire à de graves conséquences avec notamment la survenue d'accidents. [31][32]

Il existerait une relation entre insomnie et pathologie psychiatrique. Une plainte d'insomnie ne peut et ne doit être prise à la légère, car l'insomnie peut être un signe annonciateur de dépression, d'anxiété généralisée ou encore d'alcoolisme. Le risque de développer une dépression est quatre fois plus élevé chez la personne souffrant d'insomnie. De plus, l'insomnie est un critère diagnostic de nombreuses maladies psychiatriques ou encore de stress post-traumatique. Il existe également une association significative entre l'insomnie et les maladies cardiovasculaires, rhumatologiques, rénales, respiratoires et gastro-intestinales. [25]

Bien qu'il soit délicat d'évaluer avec exactitude les conséquences et l'impact de l'insomnie, une enquête nationale, de 2007, réalisée auprès des médecins généralistes sur plus de 6000 sujets laisse paraître certains faits qui méritent d'être soulignés.

Conséquences médicales : le syndrome dépressif est en rapport avec l'insomnie dans 85% des cas et l'anxiété dans 84 % des cas. L'insomnie est accompagnée de troubles cognitifs (trouble de l'attention, de la concentration et de la mémoire) dans 68,5 % des cas. De plus, pour ces médecins, les relations entre insomnie et troubles gastro-intestinaux sont présentes chez 57,6 % de leurs patients (cf. Figure 11).

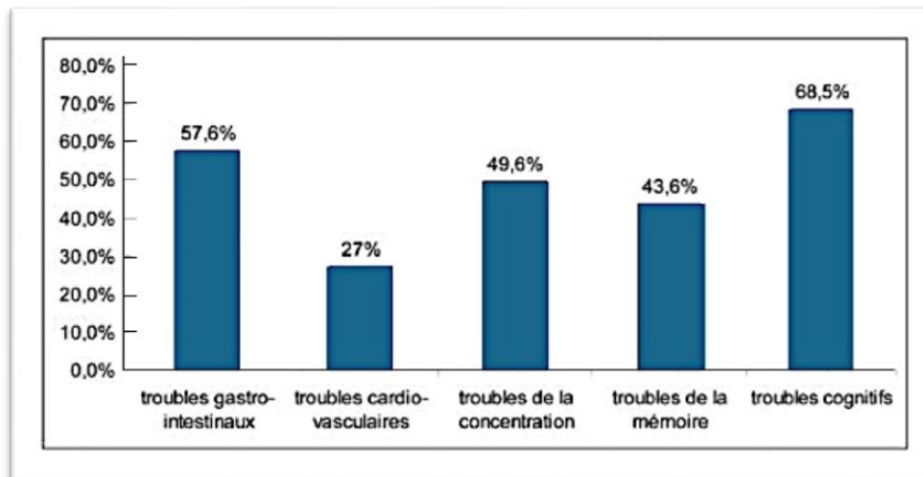


Figure 11 : Conséquences médicales de l'insomnie les plus souvent citées par les médecins généralistes. [31]



Conséquences socio-professionnelles : l'insomnie a des conséquences sur l'insertion sociale (cf. Figure 12). Les insomniaques vont diminuer leurs activités sociales aussi bien culturelles que sportives.

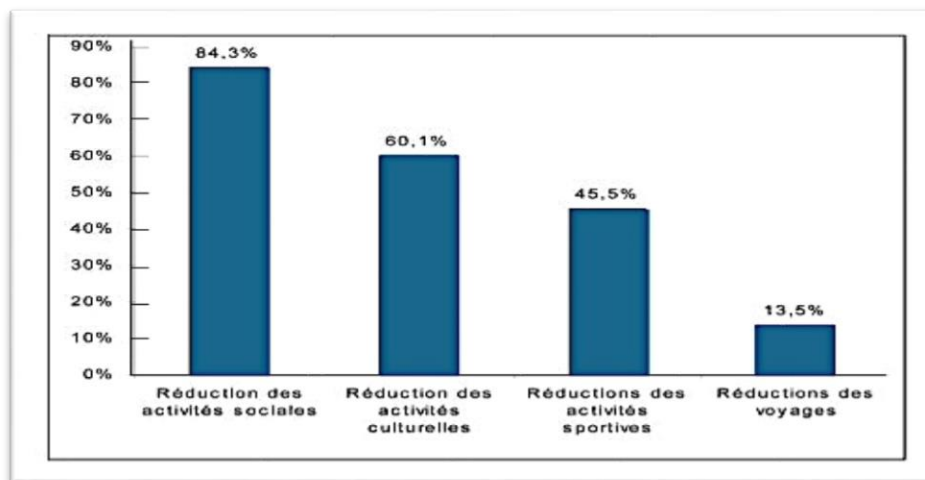


Figure 12 : Conséquences de l'insomnie sur la vie sociale selon les médecins généralistes. [31]

Conséquences professionnelles : 98 % des médecins interrogés estiment que les insomnies dont souffrent leurs patients ont un retentissement sur la vie professionnelle et que cela pourrait avoir un impact sur la carrière professionnelle (cf. Figure 13).

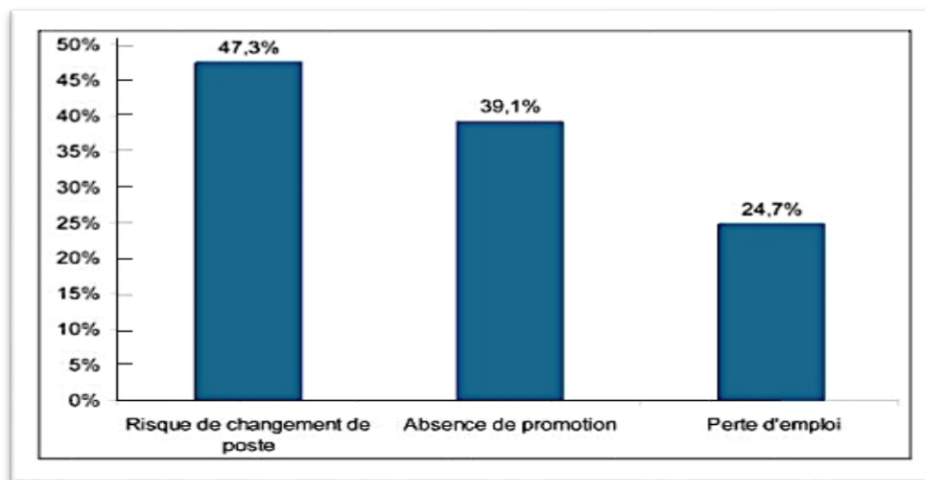


Figure 13 : Conséquences de l'insomnie sur la carrière professionnelle selon les médecins généralistes. [31]





Conséquences familiales : il y aura également une répercussion sur les relations dans la sphère familiale (cf. Figure 14).

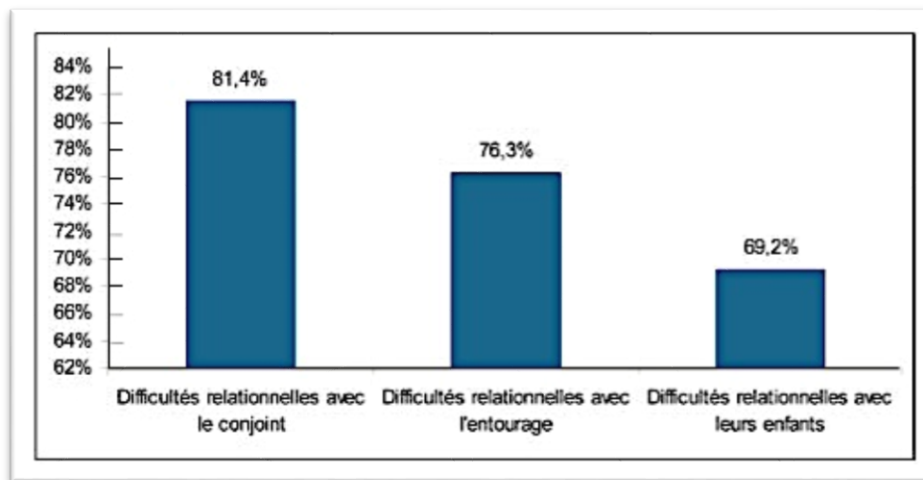


Figure 14 : Conséquences de l'insomnie sur la vie familiale selon les médecins généralistes. [31]

Il ne s'agit que d'une étude descriptive mais l'évaluation des conséquences diurnes rapportées par les médecins généralistes de cette étude se rapproche des conséquences qui avaient été décrites dans d'autres études épidémiologiques sur ce sujet.

Une étude sur la population française de 2004 avait rapporté que 67 % des sujets se plaignant d'insomnies rapportaient des troubles cognitifs. Une autre étude comparant un groupe d'insomniaques et un groupe de bons dormeurs avait retrouvé des difficultés d'attention, de mémoire et de concentration comme principales conséquences diurnes. Sur le plan professionnel, les insomniaques font plus d'erreurs en étant victimes de plus d'accidents du travail, avec un absentéisme plus important par rapport aux bons dormeurs. De plus, les sujets souffrant d'insomnies sont plus souvent en retard et ont des difficultés de communication dans leur travail. [31]

En plus de ces impacts sociétaux, le manque de sommeil causé par l'insomnie peut avoir des effets sur le métabolisme : en effet, des travaux ont révélé une corrélation entre le manque chronique de sommeil et un risque accru d'obésité et de diabète. [27]



## II. Les benzodiazépines hypnotiques et apparentés

---

Les hypnotiques ont pour but de provoquer ou de maintenir un sommeil le plus proche possible du sommeil physiologique, mais ils ne vont en rien traiter les causes de l'insomnie. La prescription de benzodiazépines hypnotiques et de leurs apparentés peut être à l'origine d'effets indésirables ayant parfois de graves conséquences. Il est donc primordial de connaître et de respecter certaines règles les concernant. [33]

L'hypnotique idéal devrait posséder les caractéristiques suivantes : [34]

- Une absorption rapide, entre 10 et 15 minutes,
- Une activité pendant 5 à 7 heures,
- Préserver l'architecture du sommeil, sans diminuer le sommeil lent profond ou le sommeil paradoxal,
- Ne pas engendrer de troubles de la mémoire, de dépression respiratoire ni d'insomnies rebonds et de dépendance,
- Préserver une bonne vigilance diurne.

Les caractéristiques d'un hypnotique dépendent des taux plasmatiques du médicament et donc de leur pharmacocinétique. Des hypnotiques avec des demi-vies trop longues vont être à l'origine de phénomènes d'accumulation, notamment chez le sujet âgé lorsqu'il l'utilise toutes les nuits. Cette accumulation d'hypnotique va entraîner des effets résiduels diurnes comme la sédation et des problèmes de mémoire. Cependant, les hypnotiques avec des demi-vies trop courtes, verront leur effet disparaître avant l'heure du lever. Le sommeil ne sera alors pas maintenu suffisamment et entraînera des éveils nocturnes avec un sommeil agité. [19]

### II.1. Benzodiazépines hypnotiques

Il est possible de distinguer les benzodiazépines à demi-vie courte et celles à demi-vie longue, c'est-à-dire supérieure à 10 heures (cf. Tableau 4). Cependant, cette distinction a ses limites car la demi-vie n'est pas le reflet majeur de la concentration sanguine pour laquelle l'effet hypnotique se termine. En effet, la décroissance plasmatique va s'effectuer en deux phases : la phase  $\alpha$ , qui est une redistribution du médicament depuis les tissus les plus perfusés vers les graisses et les autres tissus faiblement perfusés, et la phase  $\beta$ , qui correspond à l'élimination urinaire. Les substances dont la demi-vie est proche des 10 heures vont s'accumuler et risquent, après plusieurs nuits, d'entraîner des concentrations résiduelles pouvant induire une sédation. [35]



Tableau 4 : Les benzodiazépines hypnotiques et leur demi-vie. [36][37]

Dénomination Commune Internationale	Spécialité	T <sub>1/2</sub> (heures)
Estazolam	NUCTALON®	17
Loprazolam	HAVLANE®	8
Lormétazépam	NOCTAMIDE®	10
Nitrazépam	MOGADON®	16 à 48

### II.1.1. Mécanisme d'action des benzodiazépines

L'acide gamma-aminobutyrique (GABA) est le neurotransmetteur inhibiteur le plus répandu dans le système nerveux central. Le GABA facilite l'entrée du chlore dans les neurones en se liant à son récepteur et favorise ainsi l'hyperpolarisation ce qui réduit l'excitabilité cellulaire. Les benzodiazépines vont potentialiser l'effet inhibiteur du GABA par modulation allostérique du récepteur GABA<sub>A</sub>. Cette potentialisation du GABA est à l'origine de plusieurs propriétés : hypnotique, anxiolytique, myorelaxante, anticonvulsivante ainsi qu'un effet potentiellement amnésiant. [38]

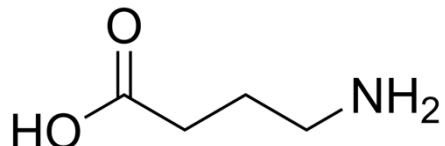


Figure 15 : Acide 4-aminobutanoïque (C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>) ou acide γ-aminobutyrique souvent abrégé GABA.

Le GABA est synthétisé à partir d'un acide aminé, le glutamate, grâce à l'action d'une enzyme : la GAD (Glutamic Acid Decarboxylase). Après sa synthèse, le GABA est transporté vers les vésicules synaptiques par des transporteurs spécifiques, les Vesicular Inhibitory Amino Acid Transporter (VIAAT), puis stocké jusqu'à sa libération dans la synapse au cours de la neurotransmission inhibitrice. L'action du GABA peut cesser par recapture à partir de la fente synaptique vers le neurone présynaptique grâce à l'intervention du transporteur GAT, aussi connu sous le nom de pompe de recapture du GABA. Après sa recapture, le GABA peut également être converti en substance inactive par une enzyme, la GABA transaminase.

On dénombre trois principaux récepteurs GABA : les récepteurs GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>B</sub> et GABA<sub>C</sub>. L'efficacité des BZD provient de leur interaction avec le GABA<sub>A</sub>.



Chaque sous-unité du récepteur GABA<sub>A</sub> possède 4 domaines transmembranaire, et c'est lorsque cinq sous-unités fusionnent qu'elles forment un récepteur GABA<sub>A</sub> avec un canal chlore en son centre. Les récepteurs GABA<sub>A</sub> existent sous de nombreux sous-type en fonction de la sous-unité présente. Parmi les sous-unités, on distingue les types  $\alpha$  (avec 6 isoformes),  $\beta$  (avec 3 isoformes),  $\gamma$  (avec 3 isoformes),  $\delta$ ,  $\varepsilon$ ,  $\pi$ ,  $\theta$  et  $\rho$  (avec 3 isoformes). La fonction du récepteur GABA<sub>A</sub> est significativement différente en fonction des sous unités.

Certains récepteurs GABA<sub>A</sub> ne seront donc pas sensibles aux benzodiazépines. Pour être sensible aux benzodiazépines, les récepteurs GABA<sub>A</sub> doivent avoir deux unités  $\beta$ , une unité  $\gamma$  (de l'isoforme  $\gamma_2$  ou  $\gamma_3$ ) et deux unités  $\alpha$  (de l'isoforme  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  ou  $\alpha_3$ ). [19]

Les récepteurs GABA<sub>A</sub> sensibles aux benzodiazépines sont alors composés de 5 sous-unités, par exemple  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_2$ ,  $\beta_2$  et  $\gamma_2$ . Ses sous-unités sont organisées en rosette et sont insérées dans la membrane des neurones. L'entrée du chlore se fait par un canal au centre de cette rosette dont l'ouverture est modulée par le GABA qui induit des changements de conformation protéique de la rosette. Le GABA se lie essentiellement à la sous-unité  $\beta$ , tandis que les benzodiazépines vont potentialiser l'effet du GABA en se liant aux sous-unités  $\alpha$ ,  $\gamma$ .

Chacune des sous-unités de la rosette a un rôle spécifique ; ce qui a permis de mieux comprendre les propriétés hypnotiques des benzodiazépines apparentés : la sous unité  $\alpha_1$  localisée dans le tronc cérébral favorise la sédation, tandis que, la sous unité  $\alpha_2$  localisée dans le système limbique est à l'origine d'une réponse anxiolytique.

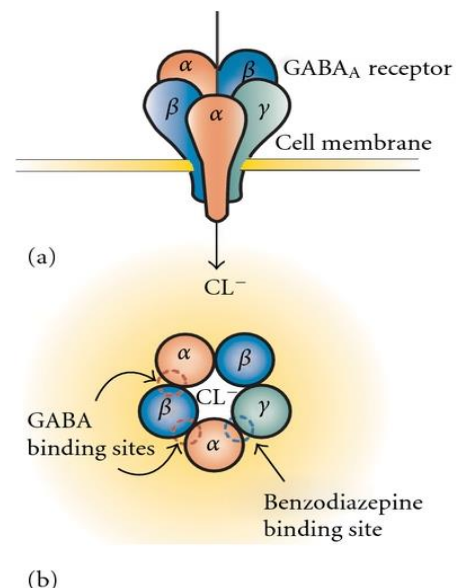


Figure 16 : Représentation schématique du récepteur GABA<sub>A</sub>. (a) Vue latérale du récepteur. (b) Organisation en rosette du récepteur avec ses différents sites de liaison.

Source: Mechanisms underlying tolerance after long-term benzodiazepine use. [37]

En effet, tous les récepteurs GABA<sub>A</sub> sensibles aux benzodiazépines ne sont pas tous équivalents, en particulier ceux avec la sous-unité  $\alpha_1$  qui semblent être très impliqués dans la régulation du sommeil et donc les cibles des hypnotiques.

Cependant, aucune différence entre les benzodiazépines n'a pu être démontrée concernant leur mécanisme d'action. [39]



Les benzodiazépines se lient à 4 des 6 types différents de sous-unités  $\alpha$  GABA<sub>A</sub> ( $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3$  et  $\alpha_5$ ). Chacune des sous-unités est associée à des effets différents, c'est pour cela que les benzodiazépines, en plus d'induire une sédation, peuvent aussi être anxiolytiques et avoir des propriétés myorelaxantes. En se fixant au récepteur GABA<sub>A</sub>, la benzodiazépine va changer la conformation du récepteur de telle sorte que tolérance, dépendance et effets de sevrage peuvent survenir. [19]

Les récepteurs GABA se trouvent au niveau du noyau suprachiasmatique et au niveau de l'aire préoptique ventrolatéral de l'hypothalamus qui inhibent les structures responsables de l'éveil. La structure complexe de ce récepteur laisse imaginer que de nombreuses molécules peuvent y exercer une action. [5]

### II.1.2. Modification de l'architecture du sommeil

Toutes les benzodiazépines diminuent la latence d'endormissement, le nombre et la durée des éveils intercurrents et augmentent la durée totale du sommeil. Cependant, il va y avoir une désorganisation dans l'architecture du sommeil car seul le stade II du sommeil lent est concerné par l'augmentation de durée (cf. Figure 17). Le sommeil lent et le sommeil paradoxal sont diminués. Les benzodiazépines sont, par conséquent, qualifiées parfois de substances « anti-éveil ». [5][9]

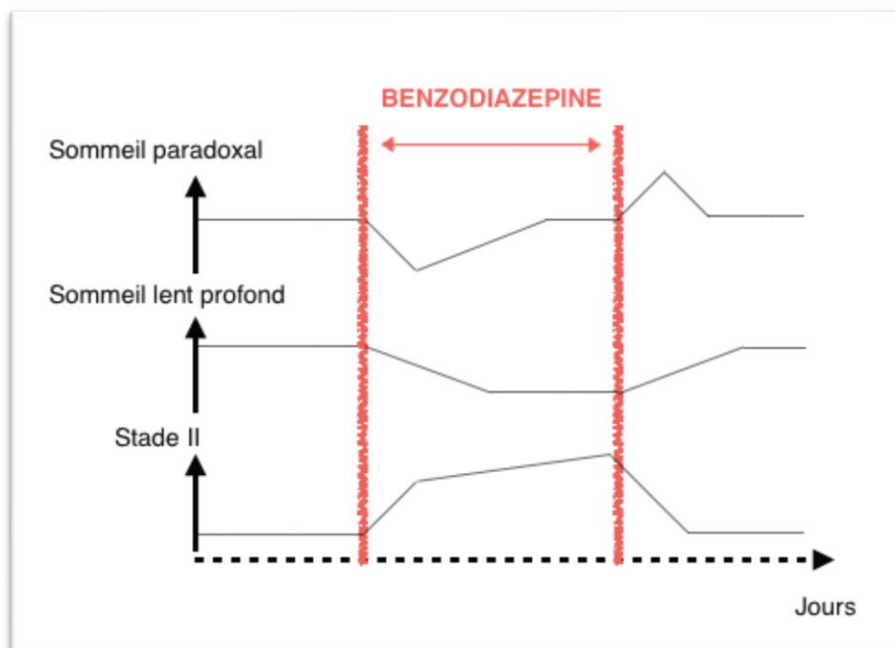


Figure 17 : Effet des benzodiazépines sur l'architecture du sommeil. [9]



### **II.1.2.1 Stade II**

Il s'agit du seul stade du sommeil augmenté lors de la prise d'hypnotique. La durée de sommeil supplémentaire est donc de stade II. Cette augmentation de durée compense la réduction de sommeil paradoxal et des stades III et IV affectés par la prise de benzodiazépine. [9]

### **II.1.2.2 Sommeil paradoxal**

La prise de benzodiazépine diminue la durée du sommeil paradoxal. Cela se vérifie lors de l'arrêt de l'hypnotique par l'effet rebond : lors des nuits suivant l'arrêt de l'hypnotique, une augmentation de la durée du sommeil paradoxal par rapport au niveau de base se produit. Il s'agit d'une compensation du déficit accumulé lors de la prise ponctuelle de l'hypnotique.

Si l'administration de l'hypnotique se poursuit sur de longues périodes, la baisse de la durée du sommeil paradoxal est suivie d'un retour progressif à la normale. Lors du sevrage, le sommeil paradoxal augmentera en durée, au-delà de sa valeur basale, ce qui rendra l'arrêt difficile en raison de la survenue plus fréquente de rêves désagréables. [9][40]

### **II.1.2.3 Sommeil lent profond**

Les benzodiazépines vont diminuer le sommeil lent profond, surtout le stade IV, après plusieurs jours de traitement, voire même aboutir à sa suppression. Lors de l'arrêt de prise, il n'y aura pas d'effet rebond et la remontée à la normale se fera de manière progressive. [9]



### **II.1.3. Pharmacocinétique des benzodiazépines**

La pharmacocinétique est une caractéristique importante dans le choix d'une benzodiazépine. Plusieurs particularités permettent de distinguer les benzodiazépines hypnotiques.

#### **II.1.3.1 Absorption**

Plus la vitesse et le degré d'absorption d'une benzodiazépine seront grands, plus le pic plasmatique de la molécule sera précoce. Les effets thérapeutiques seront donc plus rapides, mais cette rapidité d'action risque de favoriser d'avantage la dépendance psychologique en raison du soulagement plus rapide.

La vitesse d'absorption des benzodiazépines hypnotiques doit être rapide avec un pic plasmatique atteint entre 15 à 180 minutes selon les molécules (cf. Tableau 5). [41]

Les benzodiazépines vont être facilement absorbées par le tractus gastro-intestinal du fait de leur caractère liposoluble qui va assurer une bonne diffusion à travers l'épithélium de la muqueuse intestinale vers les capillaires sanguins. [39]

#### **II.1.3.2 Distribution**

Le caractère liposoluble des benzodiazépines va favoriser leur distribution dans le cerveau mais également vers les tissus adipeux périphériques. Cette redistribution vers les tissus adipeux est d'autant plus importante que la molécule a une liposolubilité élevée. Une liposolubilité élevée est d'avantage responsable de l'apparition de troubles mnésiques. [39]

#### **II.1.3.3 Métabolisme et élimination**

Les benzodiazépines sont métabolisées par le système enzymatique hépatique qui doit les rendre hydrosolubles pour qu'elles puissent être éliminées dans les urines.

Certaines benzodiazépines comme le Diazépam, subissent une première réaction qui aboutit à la formation de métabolites actifs avec une longue demi-vie. Ces métabolites vont subir par la suite une réaction d'oxydation qui les transforme en dérivés 3-hydroxy. Finalement ces dérivés 3-hydroxy sont conjugués à un acide glucuronique et sont transformés en métabolites hydrosolubles inactifs pouvant être excrétés par les urines. Les benzodiazépines avec des métabolites actifs peuvent s'accumuler et ainsi causer plus d'effets secondaires que les benzodiazépines sans métabolites actifs. Ces benzodiazépines ne devraient donc pas être utilisées chez les personnes ayant une activité métabolique hépatique diminuée, comme la personne âgée.

D'autres benzodiazépines comme l'Alprazolam sont également transformées par oxydation en composés 3-hydroxy, mais ces métabolites actifs sont très rapidement conjugués et n'ont pas le temps de s'accumuler. Quant au Témazépam, Lorazépam ou encore Oxazépam, ils sont eux même des dérivés 3-hydroxy et n'ont donc pas besoin de subir une oxydation préalable, ils sont directement conjugués à un acide glucuronique. Leur élimination ne produira aucun métabolite actif et l'altération de la fonction hépatique affecte très peu leur élimination.



L'élimination des benzodiazépines et de leurs dérivés se fait selon leur demi-vie qui est propre à chaque molécule. Les molécules biotransformées par les mêmes voies métaboliques ont des demi-vies d'élimination comparables. Il faut prendre en compte la demi-vie des métabolites actifs qui vont contribuer à la durée d'action de la molécule mère. Par exemple, le Flurazépam (non commercialisé en France) a une demi-vie d'élimination de 2-3 heures alors que la demi-vie de son métabolite principal est de plus de 50 heures. Une benzodiazépine ayant une longue demi-vie d'élimination n'a pas nécessairement une durée d'action plus longue.

Lorsqu'on recherche un effet prolongé, engendré par l'accumulation de molécules on utilisera des benzodiazépines avec une longue demi-vie (les demi-vies des benzodiazépines anxiolytiques sont en moyenne de 50 heures). De même, pour traiter une épilepsie ou encore une symptomatologie anxieuse, l'accumulation de molécule va éviter les fluctuations plasmatiques.

En revanche, pour le traitement d'insomnie, l'accumulation n'est pas souhaitable, il faut s'orienter vers des benzodiazépines avec une courte demi-vie. [39][41]

#### **II.1.4. Effets indésirables**

La somnolence résiduelle le lendemain de la prise est l'effet indésirable le plus fréquent lors de la prise d'hypnotique, surtout avec ceux ayant une longue demi-vie d'élimination. Il faudra éviter l'association avec d'autres déprimeurs du système nerveux central qui vont potentialiser la symptomatologie de cette somnolence (sensation vertigineuse, somnolence diurne, impression de faiblesse).

Un autre effet gênant commun aux benzodiazépines est l'amnésie qui peut survenir dans les heures suivant la prise, essentiellement lors de la prise de doses élevées. Les personnes âgées seront particulièrement sensibles à cette amnésie antérograde.

Même lors d'utilisation aux doses thérapeutiques, le patient sous hypnotique est exposé à un risque de dépendance. Ce risque de dépendance est évalué à 10 % chez les sujets avec des durées de traitement inférieures à un an. Il y aura une dépendance psychique avec le développement d'une anxiété à la perspective de l'arrêt du traitement, et une dépendance physique. [42]

A court terme, les benzodiazépines peuvent être efficaces pour traiter l'insomnie. Lors d'utilisation à long terme, elles peuvent induire une tolérance (une perte d'efficacité), et des effets de sevrage dont une insomnie rebond lors de l'arrêt. Certains hypnotiques, non benzodiazépiniques n'induiront pas ces problèmes, ce sont des modulateurs allostériques GABA<sub>A</sub>, parfois appelés *Z-drugs* car ils commencent tous par la lettre Z. [19]





## II.2. Hypnotiques apparentés aux benzodiazépines

Également nommées benzodiazépines-like, il s'agit du Zopiclone (IMOVANE®), du Zolpidem (STILNOX®) et du Zaleplon. Le Zaleplon ne sera pas développé car il n'est pas commercialisé en France contrairement aux deux autres *Z-drugs*.

Ces hypnotiques agissent sur les récepteurs GABA<sub>A</sub> et augmentent l'action de ce dernier en se liant à un site différent de celui du GABA. Il existe des différences dans la manière dont les molécules se fixent au récepteur GABA<sub>A</sub>, engendrant ainsi une efficacité et une sécurité d'emploi différente. En effet, le Zaleplon et le Zolpidem se fixent sélectivement aux récepteurs GABA<sub>A</sub> ayant la sous-unité  $\alpha_1$  responsable de la sédation. Alors que Zopiclone ne possède pas cette sélectivité. Cependant, que ce soit, le Zaleplon, le Zolpidem ou le Zopiclone, en se liant au récepteur GABA<sub>A</sub>, ils ne provoquent pas de changement de conformation de ce dernier contrairement aux benzodiazépines. Ainsi les *Z-drugs* ne provoquent pas un niveau élevé de tolérance, ni de dépendance, ni d'effet de sevrage après l'arrêt d'un traitement prolongé. [19]

### II.2.1. Zopiclone – IMOVANE®

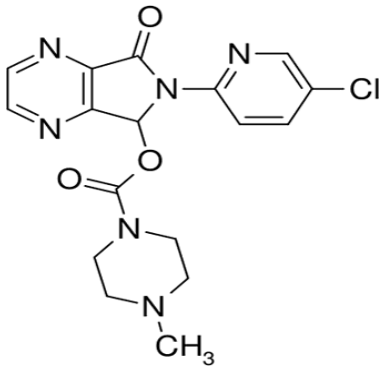


Figure 18 : 4-méthylpiperazine-1-carboxylate de (RS)-6-(5-chloropyridin-2-yl)-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyrazin-5-yle ou Zopiclone

C'est une cyclopyrrolone, et il s'agit du premier médicament en Z qui a été mis sur le marché en 1987. Il se fixe comme les benzodiazépines, sur le site entourant le canal chlore et facilite ainsi la transmission GABAergique. [41]

Recommandée à une dose de 7,5 mg, 3,75 mg pour les personnes âgées, il possède une absorption rapide, 1,5 - 2 heures et une demi-vie de 5 heures. Un allongement de la demi-vie est retrouvé en cas d'insuffisance hépatocellulaire et s'explique par le fait que le Zopiclone est complètement métabolisé par le foie en deux métabolites : la N-desméthylzopiclone, inactive et la N-oxyde zopiclone, faiblement active qui seront éliminés dans les urines. Leurs demi-vies sont respectivement de 4h30 et 7h30, mais il n'a pas été montré d'accumulation significative lors de prises répétées sur 14 jours. [43]

Le Zopiclone va perturber la physiologie du sommeil, mais contrairement aux benzodiazépines, il n'y aura pas d'effet sur le sommeil paradoxal. Cette molécule va permettre de diminuer la latence du stade I, le nombre de réveils, et d'augmenter la durée et la qualité du sommeil avec une efficacité comparable à celle des benzodiazépines hypnotiques.

Il n'a pas été observé de tolérance dans les études réalisées sur une durée de 4 semaines, et le risque de dépendance est fonction de la durée ainsi que de la dose du traitement. Cette dépendance constitue l'un des principaux effets indésirables avec les troubles du comportement et autres idées délirantes possibles au cours du traitement. Un certain nombre d'études ont montré un retentissement sur le comportement de l'automobiliste au volant le matin, il est donc déconseillé aux personnes devant utiliser des machines dangereuses ou autres véhicules. [5][41]



## II.2.2. Zolpidem – STILNOX®

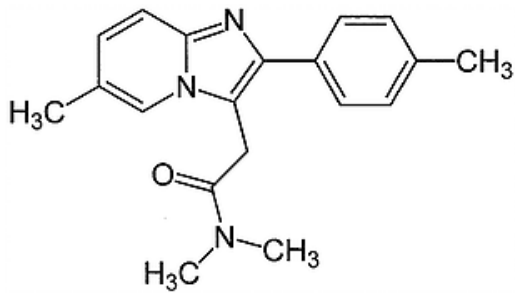


Figure 19 : N,N,6-triméthyl-2-(4-méthylphényl)-imidazo(1,2-a)pyridine-3-acétamide ou Zolpidem

Le Zolpidem appartient à la classe des imidazopyridines et va agir au niveau de la transmission GABAergique mais à un site différent de celui des benzodiazépines et du Zopiclone. Des études auraient révélé une plus grande affinité pour les récepteurs aux benzodiazépines que les benzodiazépines elles-mêmes.[35] Rapidement absorbé pour atteindre sa concentration maximale en 30 à 60 minutes, il va diminuer la latence d'endormissement ainsi que le nombre de réveils. Il va ainsi augmenter la qualité et la durée du sommeil avec une efficacité comparable à celle des

benzodiazépines. Les études d'enregistrement du sommeil de nuit ont montré que le Zolpidem prolonge le stade II ainsi que les stades de sommeil profond, les stades III et IV. [44]

Entièrement métabolisé par le foie et principalement par le CYP 3A4, le Zolpidem n'a pas de métabolite actif. Sa demi-vie d'élimination de 1,5 à 4,5 heures le rend particulièrement utile pour diminuer le temps d'éveil pendant la première moitié du sommeil.

Bien toléré, certains effets indésirables peuvent survenir : amnésie rétrograde, épisodes confusionnels, cauchemars, troubles de la perception visuelle et dépendance. Il faudra donc utiliser la dose efficace la plus faible et adapter la posologie pour l'insuffisant hépatique et le sujet âgé. [5][41]

Les hypnotiques apparentés aux benzodiazépines sont, en général, prescrits en première intention car ils se révèlent très efficaces, bien tolérés et n'entraînant que peu de dépendance lorsqu'ils sont utilisés correctement.

Ces deux *Z-drugs*, ont fait l'objet de modifications récentes mais ne sont pas disponibles en France : [19]

- Une forme à libération contrôlée du Zolpidem, appelée Zolpidem CR. Elle permet d'étendre la durée d'action du Zolpidem et ainsi améliorer le maintien du sommeil.
- Du mélange racémique des formes R et S de Zopiclone connu sous le nom IMOVANE®, est apparu l'énantiomère S du Zopiclone appelée, Eszopiclone. Seul l'isomère S possède des propriétés pharmacologiques actives. La dose pourra être divisé par deux et ainsi conduire à moins d'effets indésirables. De plus l'apparition du sommeil sera plus rapide car dans la forme racémique, l'isomère R inhibe la vitesse du pic de concentration plasmatique de l'isomère S.

Les *Z-drugs* ont contribué à reconceptualiser le traitement de l'insomnie chronique. Les durées d'action optimisées associées à des études de sécurité d'emploi sans incidence élevée de tolérance ni de dépendance ont ouvert les portes du traitement de l'insomnie chronique...



### II.3. Le bon usage des hypnotiques

La prescription d'un hypnotique doit être intégrée dans une stratégie thérapeutique adaptée à chaque insomniaque. Avant toute intervention thérapeutique il est primordial de s'assurer que les règles d'hygiène du sommeil sont respectées (cf. Annexe 2).

Ces règles peuvent, dans certains cas, soulager le patient en restaurant un sommeil de qualité. Elles peuvent cependant se montrer insuffisantes dans le cas d'insomnie plus sévères. L'utilisation d'hypnotique pourra alors être envisagée après avoir informé le patient des conditions du traitement, des effets indésirables, des phénomènes de tolérance pharmacologique ainsi que des précautions d'emploi.

La dose efficace la plus faible doit être recherchée et prescrite pour une période la plus brève possible. De quelques jours à 4 semaines maximum. Cette durée inclue la période de diminution de la dose. La durée de prescription étant limitée à 4 semaines et n'étant pas renouvelable.

Le choix de l'hypnotique est fonction :

- De l'insomnie (insomnie d'endormissement, difficulté de maintien du sommeil ou réveils prématuré),
- De l'état physiologique du patient (âge, état hépatique et rénal) et de son activité,
- De la durée et du délai d'action de la molécule (cf. Tableau 5).

Tableau 5 : Les hypnotiques : doses, T-max, demi-vies et métabolites actifs. [36][37][30]

DCI	Spécialité	Doses thérapeutiques de l'adulte	T-max	T <sub>1/2</sub>	Métabolites actifs
Estazolam	NUCTALON®	1 - 2 mg	15 - 30 min	17 h	Oui
Loprazolam	HAVLANE®	1 mg	1 h	8 h	Non
Lormétazépam	NOCTAMIDE®	1 - 2 mg	3 h	10 h	Oui
Nitrazépam	MOGADON®	5 mg	2 - 3 h	16 - 48 h	Non
Zolpidem	STILNOX®	5 - 10 mg	30 min	1,5 - 4,5 h	Non
Zopiclone	IMOVANE®	7,5 mg	1,5h - 2 h	5 h	Oui

Le métabolisme hépatique et rénal du sujet âgé a tendance à diminuer et donc la clairance également, ce qui a pour conséquence d'augmenter les concentrations de la fraction libre du médicament ainsi que sa demi-vie. Il faut donc diminuer les doses, qui sont en principe divisées par deux.



### **II.3.1. Indications**

L'efficacité des benzodiazépines hypnotiques a été démontrée dans le traitement de l'insomnie. La quantité d'heures de sommeil gagnées par nuit est faible, de l'ordre d'une heure, mais cette efficacité n'a été démontré que sur de courtes périodes, entre une nuit et 6 semaines. L'efficacité à plus long terme n'a pas été démontrée.

#### **II.3.1.1 Insomnie occasionnelle ou transitoire**

L'insomnie est récente et consécutive à une situation stressante, un conflit interpersonnel ou encore à un changement d'horaire. Il s'agit de réussir à passer le cap pour le patient. Ce sont les insomnies aiguës vu précédemment.

Il s'agit des insomnies pour lesquelles l'hypnotique sera le plus adapté. Il sera préférable d'utiliser les molécules apparentées aux benzodiazépines (Zolpidem ou Zopiclone) ou une benzodiazépine hypnotique si l'insomnie est accompagnée d'anxiété diurne et nocturne. Mais quel que soit la thérapeutique retenue, une seconde consultation est recommandée en vue d'une réévaluation de la situation pour éviter une éventuelle chronicisation.

En pratique, l'utilisation d'hypnotique devrait être réservée à ces insomnies et ne devrait pas dépasser quatre semaines. Il faut envisager une stratégie de sevrage car ces insomnies font courir le risque d'une prise trop prolongée. Il faut être particulièrement vigilant et attentif à l'arrêt du traitement.

#### **II.3.1.2 Insomnie chronique**

Les autorisations de mise sur le marché ne mentionnent pas l'indication d'insomnie chronique, mais comme de nombreux hypnotiques sont utilisés durant plusieurs années. La prescription d'hypnotique devra s'accompagner de thérapeutiques non pharmacologiques comme des mesures d'hygiène. L'indication pour l'insomnie chronique est contraire aux restrictions d'usage prévoyant une prise ne devant pas excéder quatre semaines. L'inutilité voire le caractère délétère d'une utilisation au long cours a été démontré. [40]

Comme nous allons le voir par la suite au travers de l'enquête officinale, l'utilisation d'hypnotiques à long terme se produit souvent malgré les recommandations. Les patients traités de manière chronique vont devenir moins sensibles aux effets des hypnotiques, on parle de tolérance. La tolérance aux benzodiazépines hypnotiques est considérée comme un mécanisme adaptatif après un traitement chronique. Une étude chez des sujets dépendants aux benzodiazépines hypnotiques a montré une perte complète de l'activité hypnotique. La tolérance aux benzodiazépines n'est pas un processus uniforme pour tous les effets cliniques. En effet, une tolérance se développe plus rapidement pour les actions sédatives et hypnotiques que pour les effets anxiolytiques. [45]

Dans le cas d'insomnies chroniques, qu'elles s'accompagnent ou non de comorbidités, il est important d'accentuer le contraste entre veille et sommeil. Le renforcement des synchroniseurs, photiques et non photiques, et la stimulation de l'éveil en journée vont améliorer le sommeil. En effet, chez beaucoup de sujet âgés, le décalage du rythme circadien de l'éveil peut engendrer une insomnie chronique.



Le rythme circadien est en avance de phase, c'est-à-dire que l'interrupteur veille-sommeil est activé trop précocement dans le cycle normal des 24 heures provoquant un réveil matinal précoce. Les sujets ayant un rythme circadien en avance peuvent tirer un bénéfice d'une exposition à la lumière en fin d'après-midi ou encore à la prise de mélatonine le matin. Ceci aidera le noyau suprachiasmatique à se réinitialiser de telle sorte que l'interrupteur veille-sommeil reste plus longtemps en « off ». Et inversement, lorsque le rythme circadien est en retard de phase, provoquant une somnolence matinale comme chez beaucoup de patients dépressifs et adolescents, un bénéfice peut être trouvé par une exposition matinale à la lumière et de la prise de mélatonine le soir. [19][30]

### II.3.2. Sevrage des hypnotiques

Lors de l'instauration du traitement, il est primordial d'expliquer au patient la durée et les modalités d'arrêt du traitement. Cet arrêt doit toujours être progressif quelle que soit la stratégie choisie, à l'hôpital ou à domicile avec ou sans prise en charge spécialisée. L'objectif de l'arrêt complet étant difficile, il n'est pas rare de voir les patients échouer, il faudra alors encourager ces derniers et essayer d'identifier les raisons de l'échec. L'obtention d'une diminution de dosage ou encore de posologie doit déjà être considérée comme une victoire.

Il va falloir évaluer la difficulté de l'arrêt, qui sera d'autant plus grande que la durée et la posologie du traitement sera élevée. Cette évaluation peut se faire à l'aide de l'Echelle Cognitive d'Attachement aux Benzodiazépines (ECAB), qui est un questionnaire constitué de 10 items. Un score total supérieur ou égal à 6 permet de différencier les patients dépendants des patients non dépendants (cf. Annexe 3). Il sera aussi important de connaître les facteurs liés à l'insomnie. En effet la prise en charge d'une dépression associée à l'insomnie va permettre de maintenir plus longtemps l'abstinence. [33][46]

L'arrêt de la substance devra se faire de manière progressive, sur plusieurs semaines voire sur plusieurs mois, pour des patients recevant des posologies élevées sur de longues durées. Il faut commencer, si possible, avec une diminution de l'ordre de 25 % la première semaine et il est alors recommandé de proposer un calendrier de décroissance posologique associé à l'agenda du sommeil (cf. Annexe 1). Ces outils d'auto-évaluation de la tolérance à la diminution des doses vont constituer une véritable aide pour le suivi. Au début il faudra réaliser, si possible, une consultation de suivi une semaine après la 1<sup>ère</sup> diminution des doses, puis lors de chaque diminution. Cependant, ce suivi peut être renforcé chez certains patients qui rencontrent des difficultés ou qui présentent des symptômes du syndrome de sevrage. [46]

Le syndrome de sevrage rassemble les symptômes physiologiques, émotionnels et comportementaux qui vont survenir après l'arrêt du traitement hypnotique. Il se différencie d'un retour des troubles initiaux par l'apparition de nouveaux symptômes tels que des malaises psychiques et une hypersensibilité. Contrairement au phénomène d'insomnie rebond, le syndrome de sevrage sera fonction de la durée et de la dose du traitement. En effet, l'arrêt des benzodiazépines peut entraîner un syndrome de sevrage ou un effet rebond (cf. Tableau 6). [40]



Tableau 6 : Différence entre le syndrome de sevrage et l'effet rebond. [46]

	Définition	Symptômes	Délai et évolution
<b>Syndrome de sevrage</b>	Apparition de signes nouveaux dus à l'arrêt ou à la diminution de la prise d'hypnotique	Généraux : anxiété, insomnie, céphalées Spécifiques : confusion, hallucination Rares : convulsion, incoordination, coma	Pendant la réduction posologique et pouvant durer plusieurs jours après la dernière prise  Atténuation progressive
<b>Effet rebond</b>	Réapparition des signes cliniques d'intensité augmentée	Anxiété et insomnie	Quelques heures à quelques jours après la dernière prise  Atténuation progressive en 1 à 3 semaines

Généralement seule l'évolution des signes permettra, à posteriori, de savoir s'il s'agit d'un syndrome de sevrage ou d'un effet rebond. Si des signes sans gravité surviennent après l'arrêt du traitement, il est recommandé de ne pas reprendre le traitement, il s'agit de la fin de l'effet rebond ou de la fin du sevrage. Cependant, si les signes sont plus sévères et qu'ils persistent, il est nécessaire d'imposer une prise en charge spécifique, et d'envisager une hospitalisation si le patient présente des signes graves du syndrome de sevrage. [46]

Certaines mesures d'accompagnement non médicamenteuses peuvent se révéler utiles. L'écoute du patient ainsi que l'évaluation de sa motivation sont des facteurs importants dans la prise en charge d'une demande de sevrage aux traitements hypnotiques. Un passage progressif à la phytothérapie puis à un traitement homéopathique est préconisé. Dans un premier temps, l'amélioration du sommeil va pouvoir se faire à l'aide de valériane, de passiflore, ou encore par de l'aubépine. Ce n'est que secondairement que l'on va commencer à toucher au traitement, en envisageant de remplacer le traitement hypnotique par la phytothérapie, puis par l'homéopathie. Différentes souches homéopathiques, détaillées par la suite, pourront être envisagées en fonction des symptômes de la personne. Quelques semaines après et selon le résultat et les réactions du patient aux éventuelles complications, il sera possible de réajuster la prescription de l'hypnotique afin de la diminuer progressivement. [47]



## II.4. Problématique de ces hypnotiques

A côté de l'avantage certain que possèdent les benzodiazépines, à savoir une grande marge de sécurité entre les doses toxiques et les doses thérapeutiques ainsi que les rares interactions médicamenteuses, des inconvénients existent. Il est fréquent d'observer des rebonds d'insomnie lors de l'arrêt du traitement, des troubles mnésiques auxquels le sujet âgé est particulièrement sensible ainsi que des effets amnésiants notamment avec le Nitrazépam. [35]

En 2011, la France présentait la consommation d'hypnotiques la plus élevée des pays occidentaux, et selon la caisse nationale d'assurance maladie, ces hypnotiques sont souvent associés et prescrits de façon durable : 70 % des prescriptions sont initiées depuis plus de 5 ans. Cela malgré le fait que de nombreux rapports ministériels aient été publiés dans ce domaine et que l'autorisation de mise sur le marché indique que les benzodiazépines hypnotiques et apparentés ne doivent pas être prescrit plus de 4 semaines. [48]

Un rapport sur l'état des lieux de la consommation des benzodiazépines et apparentées, révèle, qu'en 2015 la France se situait au 3<sup>ème</sup> rang de la consommation d'hypnotiques au niveau Européen. Cette tendance à la baisse se poursuit mais les données actualisées de la consommation des benzodiazépines provenant de l'assurance maladie montrent que le nombre d'utilisateurs reste encore très élevé. [49]

L'insomnie est souvent la résultante de différents facteurs. Son diagnostic doit être précis, et les causes principales doivent être identifiées et traitées de façon adéquate. Le traitement doit commencer par la correction de l'hygiène de vie et des habitudes de sommeil. Si nécessaire, un traitement pharmacologique sera proposé et adapté de manière individuelle, mais dans tous les cas, le patient devra recevoir la plus petite dose efficace pour la plus brève période de temps.

Les hypnotiques sont remarquablement efficaces à court terme et sont très appréciés des patients du fait de leur rapidité d'action, mais leurs effets vont s'épuiser en cas de traitement continu. Selon les molécules, l'accoutumance peut s'installer en quelques semaines. Et cela va conduire à l'augmentation des doses et à l'éventuelle association de plusieurs hypnotiques aboutissant à des « traitements » abusifs et inefficaces.

Les hypnotiques font alors l'objet d'une surveillance par les réseaux d'addictovigilance de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament. La France est le seul pays européen à posséder un réseau spécialisé pour l'évaluation de la dépendance et des abus de substances psychoactives, médicamenteuses ou non. Ce sont les Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) qui vont recueillir les cas de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné et qui ont permis de mettre en évidence trois types de risques.



#### **II.4.1. Risque de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné**

Les données recueillies par le réseau d'addictovigilance ont pu mettre en évidence un usage abusif et détourné de certains hypnotiques. Le Zolpidem et le Zopiclone font partis des hypnotiques les plus consommés chez les patients présentant une dépendance lors d'enquêtes en structure spécialisées dans la prise en charge des addictions ou lors d'enquête conduites en médecine générale. En 2015, la Zolpidem arrive en tête dans le classement des hypnotiques détournés et une enquête sur les ordonnances falsifiées mentionne également le Zolpidem comme la molécule la plus largement citée lors d'études d'ordonnances falsifiées. [49]

#### **II.4.2. Le risque d'usage criminel par soumission chimique**

Le Zolpidem est la molécule la plus souvent rapportée lors des enquêtes annuelles pour identifier les médicaments les plus souvent mis en cause lors d'usage criminel par soumission chimique. La soumission chimique se définit comme « l'administration à des fins criminelles (viols, actes de pédophilie) ou délictuelles (violences volontaires, vols) de substances psychoactives à l'insu de la victime ou sous la menace ». Plusieurs enquêtes d'addictovigilance mises en place depuis 1993 ont permis de mettre en évidence une augmentation du nombre de cas d'abus et de pharmacodépendance. Se manifestant par une utilisation à doses élevées sur de longues périodes ; par la recherche d'effets autres que thérapeutiques, notamment récréatif ; par une utilisation détournée chez les usagers de drogues avec des cas d'injections et par une augmentation depuis plusieurs années du nombre de cas de soumission chimique. Une première mesure avait été prise en 2004, avec une précision de la possibilité de survenue d'une pharmacodépendance dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). [49]

Par conséquent, le 21 Novembre 2013, la Commission des stupéfiants et psychotropes de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament a rendu un avis favorable pour que le Zolpidem applique une partie de la réglementation des stupéfiants à savoir, une prescription sur ordonnance sécurisée. C'est ainsi que depuis le 10 Avril 2017, les médicaments ayant pour substance active le Zolpidem, doivent être prescrits en toutes lettres sur une ordonnance sécurisée. Contrairement aux substances classées comme stupéfiants, il n'y aura pas d'obligation pour le patient de présenter l'ordonnance à son pharmacien d'officine dans les trois jours suivant sa prescription pour une délivrance totale du traitement. Le pharmacien n'aura pas non plus l'obligation d'archiver une copie des ordonnances pendant trois ans. [49]





Certains médicaments relevant des listes I ou II peuvent, pour des raisons de santé publique, être soumis en partie au régime particulier des stupéfiants. On va parler « d'assimilés aux stupéfiants ». Certaines mesures de la réglementation des stupéfiants vont s'appliquer mais pas forcément toutes : [50]

- Pas d'obligation de stockage dans des locaux réservés et fermés à clef, ni de signalement en cas de vol ou de détournement,
- Ordonnance sécurisée (papier filigrané blanc naturel sans azurant optique, mentions pré-imprimées en bleu, numérotation de lot, carré en micro-lettres etc...),
- L'ordonnance peut être rédigée manuellement ou informatiquement et elle doit indiquer en toutes lettres le nombre d'unités thérapeutiques par prise, le nombre de prises et le dosage de la spécialité,
- La durée de la prescription ne doit pas être supérieure à 28 jours. Et le renouvellement n'est donc pas possible,
- Il est possible d'exclure la substitution si la mention « non substituable » est portée sur l'ordonnance sous forme exclusivement manuscrite et cela avant la dénomination de la spécialité,
- Le délai de présentation de l'ordonnance est de 3 mois. Le délai de 3 jours ne s'applique pas aux « assimilés stupéfiants », il n'y aura donc pas de déconditionnement,
- Le registre des ordonnanciers doit être transcrit aussitôt après la délivrance et doit être conservé pendant dix ans. L'ordonnancier doit alors comporter un numéro d'ordre différent pour chaque médicament et mentionner le nom et l'adresse du prescripteur, le nom et l'adresse du patient, la date de délivrance, la dénomination du médicament ainsi que la quantité délivrée,
- La tenue d'un registre comptable des entrées et des sorties ne concerne que les médicaments stupéfiants,
- Lors du retour par le patient, les « assimilés stupéfiants » suivent le circuit classique des médicaments et ne nécessitent pas la dénaturation des substances.



### III. Enquête officinale

L'insomnie est un réel problème de notre société, il s'agit du trouble du sommeil le plus fréquent en France, faisant ainsi des français les troisièmes consommateurs européens d'hypnotiques. Dans le cadre de ce travail, une enquête officinale concernant les prescriptions de benzodiazépines hypnotiques et apparentés a été réalisée dans une officine de la Gironde.

Le but de cette enquête était, à cette échelle locorégionale, de préciser le profil des patients insomniaques, d'observer leurs perceptions de l'insomnie et leur traitement. Ce travail avait également pour objectif de mettre en évidence le rôle que peut jouer le pharmacien d'officine dans la prise en charge de l'insomnie.

#### III.1. Présentation de l'enquête

##### III.1.1. Le questionnaire

L'enquête sur la prise en charge de l'insomnie se présente sous la forme d'un questionnaire d'une seule page découpée en 4 parties :

- Une partie concernant le patient pour connaître son sexe, son âge, ses heures de sommeil par nuit (heure de coucher et heure de réveil), et son rythme et mode de vie (travail, sieste, activité physique et habitudes de consommation de boissons excitantes),

<b>PATIENT</b>	Sexe : <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> F
	Age : ..... ans
	..... heures de sommeil/nuit
Réveil :	.... H....
Coucher :	.... H....
Travail	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Sieste	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
	<input type="checkbox"/> <20 min <input type="checkbox"/> >20 min
Activité physique	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Boissons excitantes	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

- La seconde partie va permettre de préciser la cause de l'insomnie ainsi que ses conséquences,

<b>FACTEURS DECLENCHANTS DE L'INSOMNIE</b>	
<input type="checkbox"/> Maladie	<input type="checkbox"/> Professionnel
<input type="checkbox"/> Divorce/Séparation	<input type="checkbox"/> Deuil
<input type="checkbox"/> Anxiété	<input type="checkbox"/> Hygiène de vie
<input type="checkbox"/> Autres : .....	
<b>CONSEQUENCES DE L'INSOMNIE</b>	
<input type="checkbox"/> Fatigue	<input type="checkbox"/> Moral
<input type="checkbox"/> Irritabilité	<input type="checkbox"/> Poids
<input type="checkbox"/> Concentration	<input type="checkbox"/> Santé
<input type="checkbox"/> Autres : .....	



- La troisième partie va préciser le type d'insomnie et sa durée,

<b>INSOMNIE</b> <input type="checkbox"/> Difficultés endormissement <input type="checkbox"/> Difficultés maintien sommeil (réveils nocturnes) <input type="checkbox"/> Réveils précoces	Depuis quand ? .....
---	----------------------

- La dernière partie concerne la prise en charge médicamenteuse de l'insomnie. Les informations récoltées concernent le médicament présent sur l'ordonnance lors de la réalisation du questionnaire.

Cette quatrième partie révélera l'utilisation d'alternatives telles que l'homéopathie, la phytothérapie ou l'aromathérapie dans le traitement de l'insomnie.

PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE DE L'INSOMNIE	
Quel est le traitement actuel ? .....	
Depuis combien de temps ? .....	
Le renouvellement est :	<input type="checkbox"/> Systématique <input type="checkbox"/> Occasionnel
Les posologies ont-elles augmentées ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Au cours de la journée vous arrive t-il de ressentir ?	
<input type="checkbox"/> Somnolence	<input type="checkbox"/> Faiblesse musculaire
<input type="checkbox"/> Irritabilité	<input type="checkbox"/> Agitation
<input type="checkbox"/> Troubles de la mémoire	Autres : .....
Vous arrive-t-il d'arrêter le traitement pendant quelques jours ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Comment est la qualité de votre sommeil avec le traitement ?	
<input type="checkbox"/> Très mauvais	<input type="checkbox"/> Mauvais <input type="checkbox"/> Moyen <input type="checkbox"/> Bon <input type="checkbox"/> Très bon
Etes vous satisfait du traitement ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Avant ce traitement avez-vous essayé d'autres alternatives au traitement de l'insomnie ?	
<input type="checkbox"/> <b>Oui</b> <input type="checkbox"/> Homéopathie	<input type="checkbox"/> <b>Non</b> <input type="checkbox"/> Vous n'en connaissez pas
<input type="checkbox"/> Phytothérapie	<input type="checkbox"/> Vous ne voulez pas
<input type="checkbox"/> Aromathérapie	Pourquoi ? .....
Si <b>Oui</b> , pourquoi ne pas avoir continué ces alternatives ?	
.....	
.....	
.....	
Qui vous les a conseillées ?	<input type="checkbox"/> Médecins <input type="checkbox"/> Pharmaciens <input type="checkbox"/> Autres: .....

La plupart des questions sont des questions à choix multiples afin de faciliter l'adhésion au questionnaire par le patient. Les questions courtes permettent de s'adresser simplement aux patients tout en gardant une possibilité d'interprétation et de discussion. Ce questionnaire a servi de trame de fond afin de guider la discussion dans le but de remplir les différentes parties.

Après une période de test dans une officine du Limousin et à la suite des remarques et modifications de plusieurs tournures de phrases, le questionnaire « Enquête sur la prise en charge de l'insomnie » était prêt et n'attendait plus qu'un patient avec une prescription de benzodiazépines hypnotiques ou apparentés pour être distribué (cf. Annexe 4).



### III.1.2. Déroulement de l'enquête

Après la présentation du projet et du questionnaire à mon maître de stage de 6<sup>ème</sup> année, effectué dans une officine en Gironde, et après en avoir informé l'ensemble de l'équipe officinale, la période d'étude pouvait commencer. L'enquête s'est alors déroulée sur une période de 6 mois, de novembre 2016 à mai 2017.

L'équipe officinale étant au courant, elle m'indiquait les patients ayant probablement ce type de molécules sur leur ordonnance et me laissait ainsi les servir et m'isoler avec eux après leur délivrance dans l'espace de confidentialité afin de réaliser le questionnaire. Le remplissage du questionnaire durait une quinzaine de minutes et se faisait sous forme d'une discussion, permettant ainsi de remplir le questionnaire au fil de la discussion ou après cet entretien.

L'échantillon recueilli est formé de 50 patients, et les données ont été exploitées à l'aide du logiciel Microsoft Excel.

## III.2. Résultats et analyses statistiques

### III.2.1. Sexe et âge (cf. Figure 20)

Sur les 50 patients interrogés, 68 % sont des femmes (34 femmes) et 32 % sont des hommes (16 hommes). L'âge moyen est de 57,6 ans avec le sujet le plus jeune âgé de 22 ans et le plus vieux âgé de 84 ans.

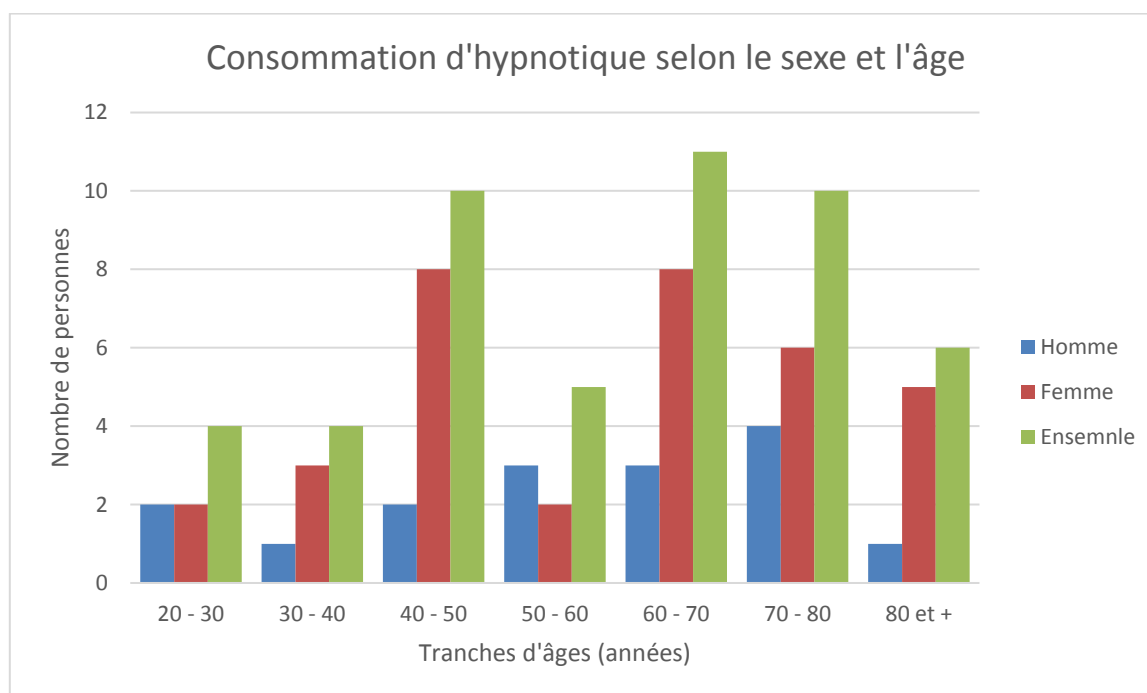


Figure 20 : Consommation d'hypnotiques de l'échantillon en fonction de l'âge et du sexe.

On peut remarquer que les populations consommant le plus d'hypnotiques sont les tranches d'âge de plus de 60 ans. Il faut également noter une consommation importante chez les 40 – 50 ans. Les sujets de plus de 60 ans représentent plus de la moitié (54 %) de notre échantillon.



### III.2.2. Rythme de vie

Sur l'échantillon de 50 patients, 48 % possèdent un emploi. Ceci s'explique par le fait que 54 % de l'échantillon se compose de personnes de plus de 60 ans.

Concernant les comportements pouvant influencer le sommeil, 32 % font des siestes et 50 % de ces siestes durent plus de vingt minutes. De plus, 28 % disent consommer des boissons excitantes dans la journée, et 28 % exercent une activité physique.

### III.2.3. Les insomnies (cf. Figure 21)

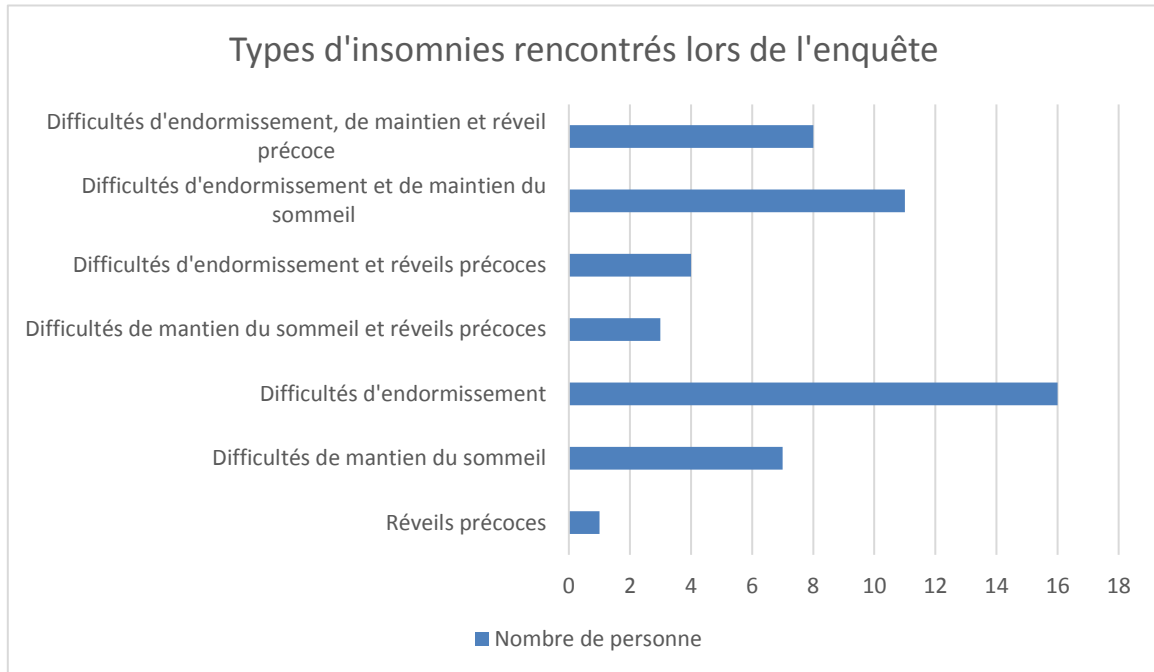


Figure 21 : Les différents types d'insomnies rencontrés lors de l'enquête officielle

La majorité des patients interrogés étaient concernés uniquement par des difficultés d'endormissements seules (32 %). Ce type d'insomnie se retrouve également dans les cas d'insomnies mixtes (difficultés d'endormissement, de maintien et réveil précoce pour 16 %, difficultés d'endormissement et de maintien du sommeil à 22 %, difficultés d'endormissement et réveils précoces pour 8 %). Les insomnies mixtes représentent 52 % des plaintes du sommeil.



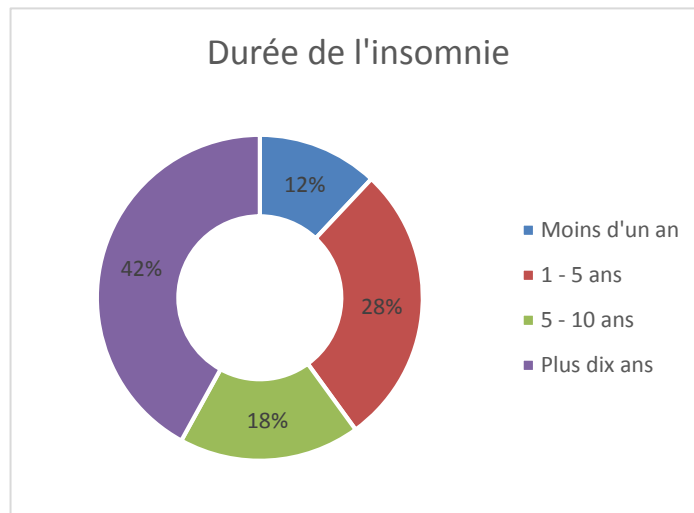


Figure 22 : Les durées estimées des insomnies par l'enquête officinale.

De nombreuses conséquences à ces insomnies de longue durée, plus de dix ans dans 42 % de l'échantillon, ont été rapportées (cf. Figure 22). Seulement deux patients ont estimé que leur insomnie n'avait pas de conséquences. Cependant, il faut noter que certains patients ont eu du mal à différencier les conséquences de leur insomnie et les effets indésirables de leur traitement.

Une proportion importante de patients, 66 %, ont notifié de la fatigue et, 60 %, une baisse du moral. Différentes conséquences à ces insomnies ont également été rapportées comme l'irritabilité (16 %), la prise de poids (15 %) et des problèmes de concentration (11 %).

La principale cause de l'insomnie est l'anxiété (cf. Figure 23). Les maladies chroniques et les problèmes professionnels sont également des causes fréquentes de l'insomnie chez l'adulte.

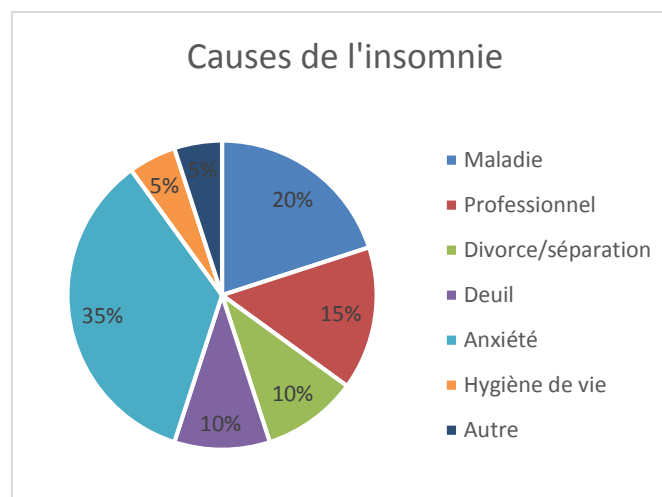


Figure 23 : Les causes des insomnies révélées lors de l'enquête officinale.



### III.2.4. Prise en charge de l'insomnie

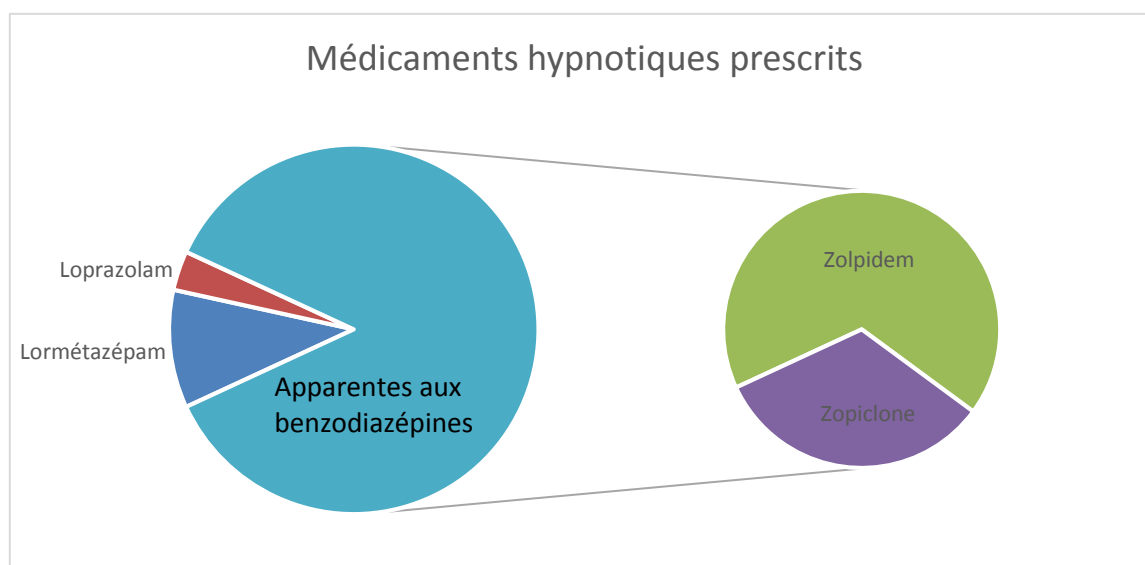


Figure 24 : Proportion des différentes molécules prescrites lors de l'enquête officinale sur la prise en charge de l'insomnie.

La majorité des médicaments prescrits sont des apparentés aux benzodiazépines (84 %), avec une majorité de Zolpidem (cf. Figure 24). Il faut noter que les nouvelles conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base de Zolpidem, applicables depuis le 10 avril 2017 et donc mises en place lors de la réalisation de l'enquête, a eu un impact sur les prescriptions. La prescription de certains patients est passée au Zopiclone, jugé moins contraignant pour le prescripteur et le patient. En effet le Zopiclone n'appartient pas à la classification des assimilés stupéfiants, contrairement au Zolpidem, mais à la liste I. Sa durée de prescription est également de 4 semaines mais ne nécessite pas la rédaction sur une ordonnance sécurisée et n'a pas besoin de suivre la réglementation des assimilés stupéfiants qui a été détaillée précédemment (cf. II.4.2 Le risque d'usage criminel par soumission chimique).

Une faible part des patients (16 %) sont traités par des benzodiazépines hypnotiques. Uniquement le Lormétazépam et le Loprazolam ont été retrouvés sur les ordonnances des patients présentant une ordonnance de benzodiazépine hypnotique et apparentés.

Tableau 7 : Nombre de patient traités par benzodiazépines hypnotiques et apparentés.

	Nombre de patient
<b>Benzodiazépines hypnotiques (16 %)</b>	<b>8</b>
Lormétazépam	6
Loprazolam	2
<b>Apparentés aux benzodiazépines (84 %)</b>	<b>42</b>
Zolpidem	28
Zopiclone	14



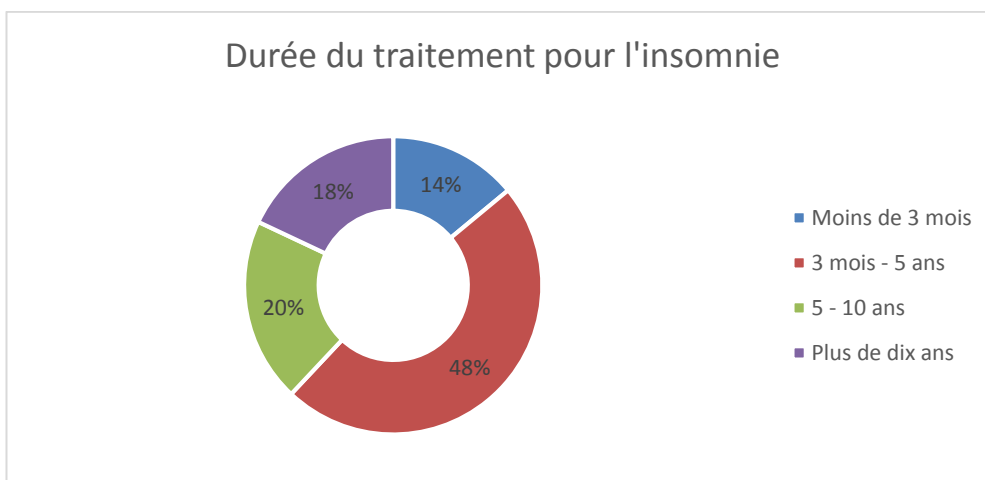


Figure 25 : Durée de traitement par l'hypnotique

En moyenne, le traitement hypnotique est pris depuis 6 ans et 6 mois (cf. Figure 25). Seulement 14 % de l'échantillon est traité par un somnifère depuis moins de 3 mois, et environ la majorité, 48 % entre 3 mois et 5 ans. Le renouvellement est systématique pour 90 % des patients et 62 % indiquent prendre leur traitement tous les soirs. Ceci entraînant une augmentation des posologies chez 42 % des patients.

La grande majorité des patients, 92 %, interrogés dans le cadre de l'enquête sur la prise en charge de l'insomnie sont satisfaits de leur traitement. Peu d'effets indésirables sont rapportés par les patients, 62 % d'entre eux déclarent ne pas en avoir. Le principal effet indésirable étant celui lié aux troubles de la mémoire qui est présent chez 43% des patients déclarant des effets indésirables (cf. Figure 26). Vient ensuite l'irritabilité (21 %) et la somnolence (14 %). Deux patients ont déclaré se réveiller avec un goût métallique dans la bouche le matin, et ces deux patients étaient traités par Zopiclone. Il a également été rapporté des hallucinations et des sueurs nocturnes chez deux patients.

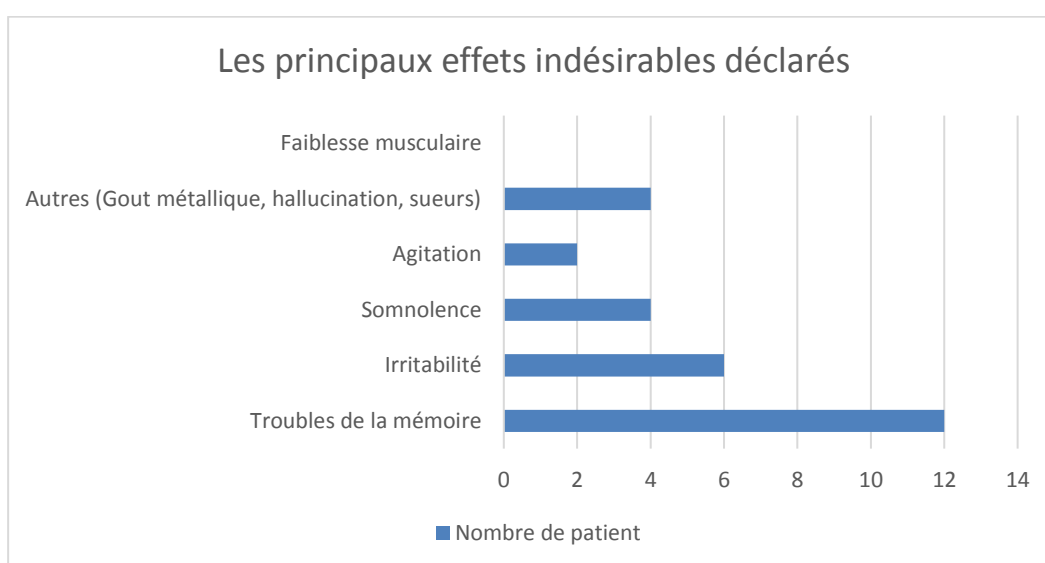


Figure 26 : Nombres de personnes par effets indésirables parmi celles ayant déclaré souffrir d'effets indésirables.





Un peu moins de la moitié, 48 %, des patients sous hypnotiques estiment leur sommeil de qualité moyenne et 50 % considèrent avoir un sommeil bon, voire très bon, avec leur hypnotique (cf. Tableau 8).

Le peu d'effets indésirables rapportés et la bonne qualité du sommeil sous traitement expliquent la forte proportion de patients satisfaits par leur traitement (92 %).

Tableau 8 : Évaluation de la qualité du sommeil sous hypnotique par le patient.

Qualité du sommeil	Nombre de patient
Très mauvais	0
Mauvais	1
Moyen	24
Bon	17
Très bon	8

Avant leur traitement hypnotique, 62 % des personnes interrogées ont eu recours à des alternatives. Parmi les trois alternatives proposées lors du questionnaire, la moitié des patients ont essayé l'homéopathie (49 %) et la phytothérapie (47 %). Une petite part de 4 % a utilisé des huiles essentielles.

Les personnes n'ayant pas tenté d'alternatives, soit 38% de l'échantillon, ne l'ont pas fait par manque de connaissances (50 %). Une part trop importante de 18 % s'est vue prescrire d'emblée des hypnotiques, sans avoir essayé d'alternatives en première intention (cf. Figure 27).

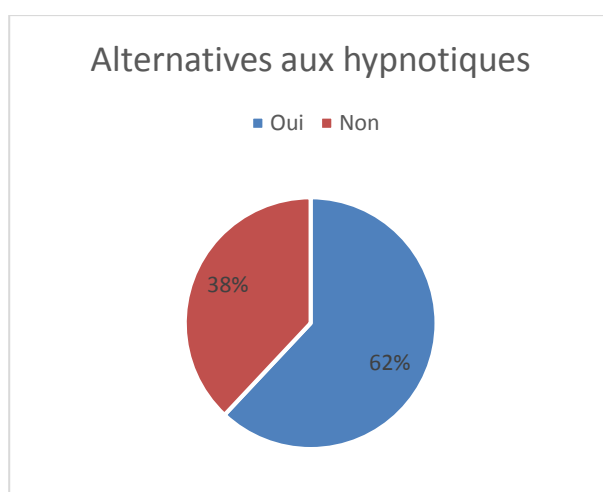


Figure 27 : Avant le traitement hypnotique, y a-t-il eu des alternatives ?



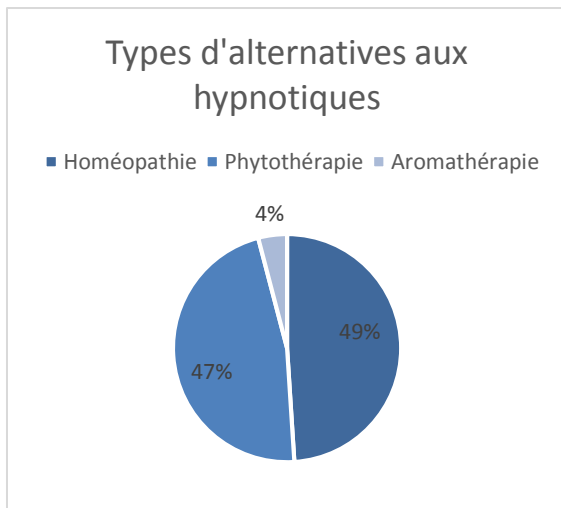


Figure 29 : Quelles sont les alternatives essayées ?

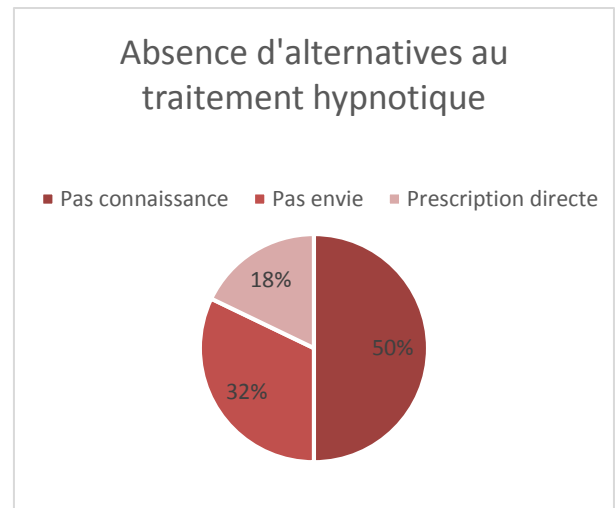


Figure 28 : Pourquoi n'y a-t-il pas eu d'alternatives aux hypnotiques ?

Les médecins représentent la majorité des personnes conseillant des alternatives aux hypnotiques (44 %), suivi par les pharmaciens (31 %) et une part non négligeable de l'entourage (25 %).

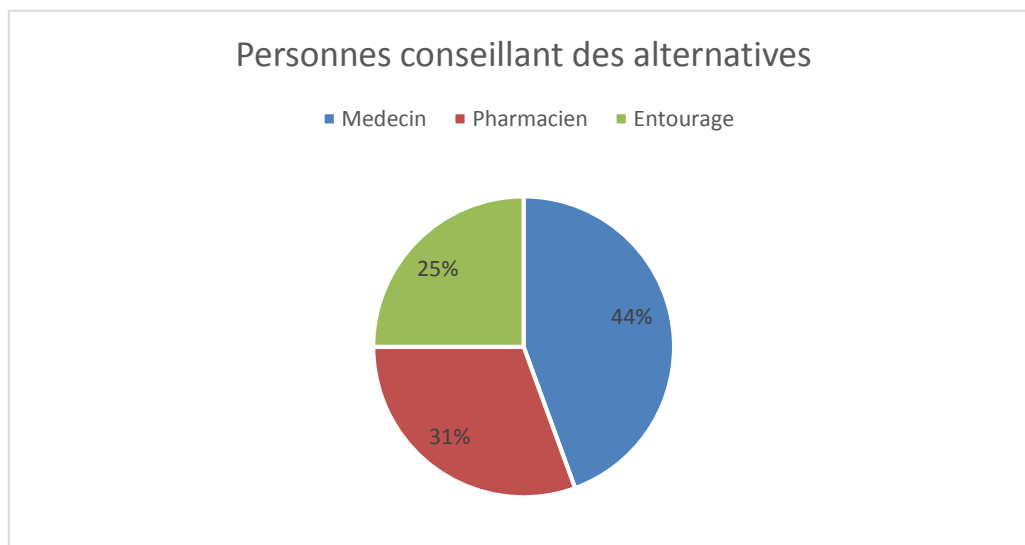


Figure 30 : Répartition des personnes conseillant des alternatives aux hypnotiques.

Le fait que le questionnaire ne soit rempli avec le patient que par une seule personne et cela seulement sur une période de temps réduit, a limité l'échantillon de patients à 50. Une durée d'étude plus longue et dans plusieurs officines aurait permis d'avoir plus de données et d'obtenir un échantillon plus diversifié. Les résultats obtenus sont cependant en adéquation avec les constatations d'études menées sur de plus grands échantillons. [49]



### **III.3. Mise en évidence de la consommation et de la prise en charge de l'insomnie**

Une recherche bibliographique d'articles concernant des études épidémiologiques menée en France entre 1980 et 2009 sur l'insomnie a été effectuée et les résultats ont été regroupés dans un article nommé « Épidémiologie de l'insomnie en France : état des lieux ». Cet article servira de comparaison avec les chiffres révélés par l'enquête officinale. Il en est de même avec l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, qui a publiée en avril 2017 un rapport sur l'état des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. Ce rapport servira également de complément et de comparatif à l'enquête officinale réalisée

#### **III.3.1. Caractéristiques des utilisateurs d'hypnotiques**

La diminution de la consommation des benzodiazépines hypnotiques jusqu'en 2011 a eu pour conséquence une augmentation de la consommation des molécules apparentées. Cependant, la tendance globale s'inscrit à la baisse depuis 2012 même si cette diminution reste modeste, avec un nombre de français consommant des benzodiazépines jugé encore trop élevé, et cela en particulier chez les personnes âgées de plus de 65 ans.

L'utilisation d'hypnotiques est plus élevée chez les femmes que chez les hommes et ce quel que soit l'âge. Selon le rapport de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, la consommation augmenterait avec l'âge et serait maximale chez les femmes âgées de 80 ans et plus. Cette augmentation avec l'âge peut s'expliquer par le fait que l'architecture du sommeil va se modifier avec l'âge, à savoir une augmentation du sommeil lent léger et une diminution du sommeil lent profond. En 2015, 65 % des utilisateurs d'hypnotiques étaient des femmes avec un âge moyen de 60 ans et 36 % des sujets sous hypnotiques avaient plus de 65 ans. Dans notre échantillon 68 % sont des femmes et l'âge moyen est de 57,6 ans.

Les principaux facteurs associés à l'insomnie sont l'anxiété, les problèmes de santé, le décès récent d'un proche, suivi des problèmes financiers et de famille. Par ailleurs, certains facteurs associés à l'insomnie sont retrouvés de façon constante, à savoir : le sexe féminin, le fait d'être sans emploi, le fait d'être divorcé, une moins bonne hygiène et qualité de vie, ainsi que la coexistence d'anxiété et/ou de dépression voire même de maladie chronique.

La durée de sommeil par nuit déclarée est aux alentours de 7 heures. Cette durée aura tendance à diminuer avec les années. En effet, le temps de sommeil est de 7h30 à 25 ans, passe à 6h40 chez les sujets de 50 ans pour finalement être de 5h50 à 80 ans.

Une personne sur trois, voire sur deux, déclare la présence d'un trouble du sommeil. Lorsque 30 à 50% des adultes français déclarent la présence d'un trouble du sommeil récent, le seuil entre pathologique et physiologique n'est certainement pas suffisamment compris. Il est donc primordial de bien définir et de bien faire comprendre ce qu'est un sommeil normal. Cela va commencer par la qualification de sa durée, de son rythme et de son évolution en fonction de l'âge. Le manque de satisfaction des français vis-à-vis de leur sommeil reflète une adéquation entre le besoin ressenti et la réalité de leur sommeil. Cette notion est difficile à apprécier lors d'études épidémiologiques, et la quantité de sommeil est généralement explorée par des questions portant sur la latence de l'endormissement, le nombre et la durée des éveils nocturnes ainsi que sur la présence d'éveils précoces.



L'auto-évaluation de la durée quotidienne de sommeil est souvent trop écartée de la réalité pour être exploitable. Chez l'adulte, la durée déclarée subjectivement est aux alentours de 7 heures et cette durée a tendance à diminuer lors des années. L'inadéquation vis-à-vis du sommeil peut également porter sur la qualité du sommeil. Celle-ci est généralement explorée par des items qualitatifs où la notion d'éveils nocturnes n'est pas prise en compte. Alors qu'ils peuvent avoir un ressenti très différent selon les sujets. Le temps d'éveil au cours du sommeil varie en moyenne de 20 minutes chez les sujets âgés de 25 ans à 70 minutes chez ceux de 70 ans.

L'agenda du sommeil serait indispensable pour réellement apprécier le temps de sommeil en permettant de préciser les périodes passées au lit qui ne sont pas consacrées au sommeil. Mais la tenue d'un agenda du sommeil reste du domaine de la recherche et n'est pas applicable lors d'enquêtes sur la population générale.

L'insomnie et ses conséquences diurnes représentent un enjeu important en terme de santé publique. Il a été établi qu'une durée insuffisante de sommeil est associée à un risque élevé de survenue de maladies cardiovasculaires, métaboliques ou encore psychologiques comme l'anxiété et l'addiction. Les recherches concernant la durée minimale de sommeil s'accordent pour considérer qu'en dessous de six heures, un risque apparaît.

L'hétérogénéité des données concernant les troubles du sommeil, dont l'insomnie, est liée au manque de connaissances et d'informations du sujet interrogé concernant la définition et les questionnaires permettant d'apprécier ces troubles. Il faudrait donc, avant chaque étude, bien définir et valider les questions avec les sujets interrogés.

### **III.3.2. Prise en charge de l'insomnie**

Les molécules apparentées aux benzodiazépines (Zolpidem et Zopiclone) sont les plus présentes dans l'enquête avec 84 %, et plus de la moitié concerne le Zolpidem. Les benzodiazépines hypnotiques sont prescrites chez seulement 16 % de notre échantillon avec le Lormétazépam et le Loprazolam. Les benzodiazépines hypnotiques engendrant plus d'effets secondaires sont moins prescrites que les hypnotiques apparentés aux benzodiazépines dans notre échantillon. La moyenne d'âge de l'échantillon ainsi que les tranches d'âge les plus représentées sont la cause d'une telle répartition de ces deux classes pharmacologiques.

En effet, selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé, chez le sujet âgé de plus de 65 ans et lorsque l'usage d'hypnotique est nécessaire, le choix d'un hypnotique à demi-vie courte et de demi-dose par rapport à l'adulte jeune est préconisé. L'utilisation d'hypnotiques à demi-vies courtes est respectée car l'enquête ne relate que 4 molécules différentes prescrites, à savoir le Zolpidem ( $t_{1/2} = 1,5 - 4,5$  heures), Zopiclone ( $t_{1/2} = 5$  heures), Loprazolam ( $t_{1/2} = 8$  heures) et Lormétazépam ( $t_{1/2} = 10$  heures). Il aurait été intéressant de relever également le dosage lors du questionnaire pour savoir si les demi-doses préconisées sont respectées. Les molécules à demi-vie courte sont préférées dans le but d'éviter et de limiter la survenue d'effet résiduels diurnes. La consommation de benzodiazépines hypnotiques et apparentés, va exposer le sujet âgé à des risques d'effets indésirables plus importants en raison des modifications physiologiques liées à l'âge.



Selon l'enquête officinale, le traitement est en moyenne prescrit depuis plus de 6 ans. Sachant que la prescription légale sur une ordonnance est limitée à 4 semaines et que cette durée comprend la décroissance posologique. La réglementation n'est donc pas toujours respectée. Ce qui engendre des prises chroniques d'hypnotiques avec des renouvellements systématiques d'ordonnances dans 90 % de l'échantillon. Or l'usage à long terme n'est pas recommandé car il va y avoir une perte d'efficacité et un risque accru de dépendance. En effet, seulement 38 % prennent leur traitement de façon discontinue et 42 % ont déjà procédé à une augmentation de posologie certains soirs. Cette consommation chronique favorise la survenue de certains effets indésirables (présents chez 38 % des interrogés). La moitié des patients ayant répondu à l'enquête se plaint ainsi de troubles de la mémoire. Malgré cela le traitement convient à la grande majorité des patients puisque 92 % se disent satisfait de leur traitement.

Les Français sont de gros consommateurs d'hypnotiques. En effet, entre 2012 et 2015, environ 3,5 millions ont consommé une benzodiazépine à indication hypnotique, soit 5,6 % de la population et 1,2 % a débuté une benzodiazépine hypnotique au cours de l'année 2017. En cas d'insomnie récente, il est du rôle du pharmacien de conseiller certaines alternatives disponibles à l'officine. Une part trop importante, 28 %, n'a pas essayé d'alternatives aux hypnotiques par manque de connaissances. Les mesures mises en place par les autorités sanitaires pour réduire le mésusage des hypnotiques a permis une diminution modérée de leur consommation. Cependant, le nombre de personnes consommant des benzodiazépines hypnotiques ou apparentés reste encore trop élevé, et ce en particulier chez les plus de 65 ans. Il est alors indispensable de continuer la mobilisation des professionnels de santé concernant cet enjeu de santé publique et d'accentuer la recherche d'alternatives non pharmacologiques. Le pharmacien d'officine pourra ainsi développer ces alternatives et en complément, apporter une information claire et adaptée aux patients afin de les sensibiliser à la bonne utilisation des hypnotiques.



## IV. Prise en charge de l'insomnie par le pharmacien d'officine

---

### IV.1. Le parcours de soin et les différents acteurs

Le parcours de soin du patient se plaignant d'insomnie n'est pas évident à décrire. Il est donc a fortiori compliqué pour le malade lui-même. Il est important que le pharmacien d'officine puisse répondre aux interrogations du patient afin d'aboutir à une bonne prise en charge.

Il existe divers intervenants dans le domaine de la médecine du sommeil : médecins traitants, spécialistes, psychothérapeutes... Ceci va aboutir à une prise en charge variable par des biais diagnostiques et thérapeutiques différents. De plus, la plainte du patient auprès de son médecin traitant se fera généralement en fin de consultation, alors que cette plainte devrait faire l'objet d'une consultation centrée sur cette insomnie. Cet ensemble aura donc tendance à aboutir à un interrogatoire, un examen et une prescription plus ou moins adaptée.

Le développement d'une médecine du sommeil est donc souhaitable afin d'éviter des parcours de soins complexes comme cela est souvent le cas. Par exemple, un patient peut être mal orienté par son médecin généraliste par méconnaissance de quelques symptômes clefs. La même situation peut se présenter chez le spécialiste qui, la plupart du temps, n'étudiera que les signes et symptômes qu'il recherche par rapport au motif principal de consultation et à son domaine.

L'accès au soin est complexe en raison du faible nombre de médecins formés à la prise en charge des pathologies du sommeil, d'où un retard du diagnostic avec la consultation de différents médecins prescrivant des traitements potentiellement inadaptés. Il existe trois possibilités pour le patient : s'adresser aux services spécialisés de l'hôpital, à un spécialiste du sommeil en médecine privée (peu nombreux car il s'agit d'une discipline récente) ou aux réseaux travaillant en relation avec un spécialiste. Les services hospitaliers ont le mérite d'être bien équipés mais en nombre limité, si bien que les délais sont parfois longs, et souvent trop longs pour répondre aux besoins exprimés par le patient. Pour donner un ordre d'idée, un patient adressé par son médecin généraliste pour un trouble du sommeil peut être pris en charge 4 à 6 mois, voire un an, plus tard. [51][52]

Il sera nécessaire de s'adresser à un spécialiste du sommeil dans trois situations : le patient prend déjà des psychotropes mais il continue à se plaindre d'insomnie, le patient souffre de syndrome métabolique et ou de syndrome d'apnée du sommeil, et dans le cas d'une grossesse.

Les « centres du sommeil », dans le cadre d'un réseau de soin, devraient jouer un rôle de façon à améliorer les délais de prise en charge comme, par exemple, le réseau Morphée en Ile de France. Ces réseaux de santé ont pour but de favoriser l'accès au soin et la coordination et l'interdisciplinarité des prises en charge. Mais ils assurent également l'éducation et la prévention, et ils peuvent participer à des actions de santé publique (cf. Annexe 5).



## IV.2. Conseils du pharmacien

Face à une ordonnance d'hypnotique ou lors d'une plainte d'insomnie, le rôle du pharmacien d'officine est, dans un premier temps, d'écouter la plainte et d'aider le patient à améliorer son hygiène de vie. En effet, le pharmacien est le professionnel de santé le plus disponible car il est accessible sans rendez-vous. Il est impératif de savoir évaluer la gravité du trouble rapporté et de connaître les limites du conseil officinal pour être en mesure d'orienter le patient vers un professionnel de santé adéquat.

### IV.2.1. Face à une ordonnance d'hypnotique

Le pharmacien doit informer le patient sur la durée du traitement, la dose et la posologie de la dose prescrite, ainsi que sur les effets indésirables possibles. Les patients présentant une ordonnance d'hypnotique ont tendance à banaliser leur usage, il est du rôle du pharmacien d'éduquer le patient insomniaque.

- Il n'existe pas de durée normale du sommeil. Il faut rassurer le patient qui dit avoir besoin de son hypnotique pour dormir 8 heures en lui expliquant l'existence des courts et longs dormeurs. L'important est la qualité du sommeil ainsi que l'état au réveil. Le médicament ne constitue qu'un traitement d'appoint et doit contribuer à diminuer les symptômes liés à l'insomnie.
- Le médicament prescrit doit être avalé avec un verre d'eau, sans être écrasé, immédiatement au moment du coucher en respectant la posologie et le dosage. Le traitement doit être pris en une seule prise et ne doit pas être ré-administré durant la même nuit. Si le premier comprimé n'a pas été efficace, il faut en parler au médecin.
- Certains effets indésirables, en rapport avec la dose ingérée et la sensibilité individuelle, peuvent apparaître au cours du traitement. Une somnolence diurne excessive, une gêne respiratoire ou encore des signes de confusion sont des symptômes graves et potentiellement dangereux nécessitant une réévaluation du traitement.

Les principaux effets indésirables associés à l'usage de benzodiazépines hypnotiques et apparentées sont des troubles de la mémoire, du comportement et un risque augmenté de chutes en particulier chez la personne âgée. La somnolence et la baisse de vigilance amènent à éviter la conduite automobile et l'utilisation de machines nécessitant une vigilance optimale. Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance.

- La durée de prescription de l'hypnotique est limitée, donc son utilisation également. A long terme, l'hypnotique va créer une dépendance et une perte d'efficacité. La durée du traitement, qui doit être aussi brève que possible, doit être clairement énoncée au patient lors de l'instauration du traitement. L'efficacité des hypnotiques a été démontrée par rapport au placebo dans le traitement de l'insomnie mais la quantité d'effet est faible, de l'ordre d'une heure de sommeil gagnée par nuit. Cette efficacité a été évaluée de manière subjective sur de courtes périodes allant d'une nuit à 6 semaines. Le maintien de cette efficacité n'a pas été démontré à plus long terme. [33]



Dans certains cas, il pourra être nécessaire de prolonger le traitement au-delà des périodes préconisées, ceci impliquant des évaluations précises et répétées de l'état du patient. Il est alors d'autant plus important de sensibiliser le patient sur les notions de tolérance et de dépendance que peuvent entraîner leur traitement hypnotique.

#### IV.2.2. Devant une plainte d'insomnie

Le pharmacien d'officine peut commencer par expliquer brièvement au patient ce qu'est une insomnie. Il pourra la définir comme le ressenti, par le patient, d'un sommeil difficile à s'installer, à se maintenir ou quantitativement insuffisant. Ceci permettra au patient de catégoriser son insomnie dans les trois types existants.

Un interrogatoire précis et ouvert à la discussion va permettre au patient de se confier et ainsi au pharmacien d'orienter la prise en charge.

- Quels sont les symptômes de cette « insomnie » et depuis combien de temps avez-vous du mal à dormir ?

S'il s'agit d'une insomnie récente, installée depuis quelques jours, celle-ci peut être secondaire à un surmenage, un état anxieux, un conflit interpersonnel... Il s'agira de passer un cap. Le pharmacien pourra proposer différentes alternatives pour prendre en charge l'insomnie après avoir analysé le contexte du patient. Il est cependant recommandé que la situation du patient soit réévaluée à l'issue du traitement proposé par le pharmacien en raison d'une éventuelle évolution vers la chronicité de l'insomnie.

Mais s'il s'agit d'une insomnie à la suite d'un accès dépressif avec insomnie du matin, ou d'une insomnie qui remonte à plusieurs mois, voire années, le pharmacien doit conseiller et orienter vers une consultation médicale. En effet, il faudra chercher une cause mentale comme un état psychopathologique, une toxicomanie ou encore une irrégularité du rythme veille-sommeil pour traiter l'insomnie.

En cas d'irrégularité du cycle veille-sommeil, il est utile d'agir sur deux synchroniseurs importants : la lumière et l'activité physique. Lors de difficulté d'endormissement, il faudra accentuer le moment du réveil (par une ambiance lumineuse forte, de l'exercice physique, une douche...) et éviter la lumière forte et l'activité physique le soir. Et, au contraire, en cas de réveil matinal précoce, il ne faudra pas rester au lit éveillé et, le soir, il faudra favoriser l'activité physique et utiliser une ambiance lumineuse forte.

Il faudra savoir évaluer la plainte de l'insomniaque et les conséquences de cette insomnie. Les besoins en sommeil sont variables. Les petits dormeurs (10 % des personnes) peuvent se contenter de 5 à 6 heures de sommeil, les dormeurs moyens (70 %) ont besoin de 7 à 8 heures de sommeil, tandis que les gros dormeurs (20 %) auront besoin de 9 à 10 heures. [53]





- Rencontrez-vous des difficultés pour vous endormir, des réveils nocturnes ou des réveils précoces ?

L'insomnie avec des difficultés d'endormissement se retrouve généralement chez le sujet anxieux chez qui les préoccupations surviennent lors du coucher. Il faudra agir sur cette anxiété, en l'apaisant. L'insomnie avec des réveils précoces est souvent signe d'un état dépressif qui nécessitera la prescription d'antidépresseur. L'impression de mauvaise nuit rapportée par le patient insomniaque qui a un sommeil inefficace est souvent en relation avec la consommation de médicaments ou de substances excitantes.

- Quel est votre traitement au long cours, si vous en avez un ? Et avez-vous déjà des médicaments pour traiter vos troubles du sommeil ?

Il existe des insomnies iatrogènes qui peuvent provenir de l'effet rebond et qui devraient être limitées ou même évitées avec une prescription à la plus faible dose efficace et réduites par une diminution progressive de la dose. Un arrêt progressif des hypnotiques, pouvant s'étendre sur plusieurs mois, est requis quelle que soit la durée de l'insomnie, et plus particulièrement chez les utilisateurs au long cours. Il est conseillé de réduire les doses par paliers de  $\frac{1}{4}$  de comprimé, en adaptant le rythme de réduction des doses à la situation de chaque patient.

Il existe des insomnies iatrogènes induites par les effets indésirables d'autres médicaments comme les antidépresseurs imipraminiques ou sérotoninergiques avec majoration d'une insomnie en début de traitement. C'est aussi le cas avec certains antiépileptiques (phénytoïne, carbamazépine), certains antiparkinsoniens (levodopa, trihexyphénidyle), les bêtabloquants, les diurétiques, certains anti-inflammatoires (glucocorticoïdes), les estroprogestatifs, les hormones stéroïdiennes, la théophylline, les  $\beta_2$  stimulants et d'autres molécules comme la trétinoïne et la chloroquine. Il est donc important d'envisager une possible relation entre l'insomnie du patient et son traitement chronique. [54]

Devant la constatation d'un éventuel effet rebond ou relation insomnie/médicament, il sera nécessaire d'orienter le patient vers son médecin. Quelle que soit la solution envisagée, cette période nécessite un suivi attentif et un soutien psychologique constant. Le pharmacien peut rappeler les mesures de renforcement du contraste veille-sommeil ou bien proposer certaines alternatives qui permettront d'accompagner le patient.

- Souffrez-vous d'autres pathologies telles que des douleurs, de l'anxiété ou des problèmes respiratoires ?

La détection de pathologies associées aux insomnies doit aboutir à une consultation médicale.

Le pharmacien pourra alors conseiller son patient, après avoir bien identifié les raisons de l'insomnie et le type d'insomnie dont il souffre. Plusieurs alternatives sont disponibles à l'officine, telles que les hypnotiques antihistaminiques, mais seules l'homéopathie, la phytothérapie et l'aromathérapie, seront développées dans ce travail.



### **IV.3. Les alternatives disponibles à l'officine**

#### **IV.3.1. L'homéopathie**

L'homéopathie donne de bons résultats lors d'insomnies récentes et c'est également une bonne alternative pour le traitement des enfants. Rappelons que l'homéopathie repose sur la « loi de similitude » et sur l'utilisation de « doses infinitésimales » et qu'il s'agit d'une théorie médicale s'appuyant sur la similitude entre les effets thérapeutiques et les effets toxiques d'une substance. Ceci impliquera de considérer le malade comme un individu unique, et la maladie comme un dérèglement survenant chez un individu. [55]

Dans le cas d'insomnies passagères liées à des événements ou à une anxiété, un traitement homéopathique de la cause est recommandé. L'homéopathie devra être prise en complément de l'allopathie dans un premier temps, puis elle prendra progressivement sa place. Le sevrage est compliqué car, lors de l'arrêt des drogues allopathiques, il peut y avoir un effet rebond décourageant les patients. [56][57][58]

Les différentes souches qui composent les médicaments homéopathiques, sont identifiables par leur dénomination scientifique latine. Une même souche peut correspondre à plusieurs symptômes et être prescrite pour des pathologies différentes. C'est alors au professionnel de santé de déterminer l'indication et la posologie en fonction du patient. Les indications et les posologies citées ci-dessous sont celles rencontrées le plus fréquemment dans l'indication de l'insomnie. L'utilisation des médicaments homéopathiques ne s'appuie pas sur des essais cliniques comme pour l'allopathie, qui a fait la preuve de son efficacité, mais sur la notion d'usage traditionnel. [59]

La dénomination d'un médicament homéopathique comporte le nom de la souche en latin, suivi de la dilution exprimée en dilutions décimale (DH) ou centésimale (CH) hahnemanniennes. Par exemple, une dilution de 1 CH correspond à 1 partie de la souche qui est diluée dans 99 parties de solvant, soit une dilution au 1/100. Une dilution de 2 CH correspond à 1 partie de la dilution 1 CH à nouveau diluée dans 99 parties de solvant.



#### IV.3.1.1 Problèmes d'endormissement

Ils se manifestent par une prolongation anormale du temps d'endormissement accompagnée et entretenue par des pensées trop présentes qui amplifieront les soucis et l'anticipation des conséquences du manque de sommeil.

Ambra grisea : l'insomnie est déclenchée par l'excitation d'une journée ou encore un petit souci. Le sommeil n'est pas réparateur et l'insomnie apparaît dès le coucher.

Coffea cruda : l'insomnie est provoquée par une grande joie ou une consommation abusive de caféine. C'est « l'ébullition intellectuelle » lors du coucher, due à l'excitation qui rend l'endormissement compliqué.

Ignatia amara : l'insomnie est la conséquence de contrariétés, de chagrins ou d'un deuil.

Gelsemium sempervirens : préconisé dans le cas d'une insomnie d'anticipation, qui survient avant un évènement important. Nuits précédents un examen ou un rendez-vous professionnel. Le sujet est stressé et présente des tremblements voire des diarrhées et des envies pressantes d'uriner.

Cocculus indicus : l'insomnie est provoquée par un surmenage, une activité, des veilles prolongées ou encore des décalages horaires. Le sommeil n'est pas réparateur et souvent accompagné de cauchemars avec sursauts et cris. Le patient souffre également d'épuisement intellectuel et physique accompagné de somnolence diurne.

Nux vomica : pour les insomnies de patients surmenés, hyperactifs ayant tendance à consommer des excitants tels que le tabac, l'alcool et le café. Présence de troubles digestifs occasionnels. Ce patient s'endort généralement sur le canapé après le souper et ne peut pas se rendormir une fois au lit. Il se lève souvent fatigué et donc de mauvaise humeur, et entreprend une sieste dès que possible.

Passiflora incarnata : sera utilisé chez le sujet anxieux, irritable et angoissé.

Escholtzia californica : sédatif permettant un bon endormissement.

Valeriana officinalis : très utile chez les sujets stressés, anxieux et agressifs.

Zincum metallicum : efficace lors du syndrome des jambes sans repos qui empêche l'endormissement par une sensation désagréable dans les jambes dès le coucher. Le sujet se frotte énergiquement les pieds et doit même parfois se lever pour soulager ce symptôme.



#### IV.3.1.2 Lors de réveils nocturnes

*Aconitum napellus* : lors de réveil vers 1 heure du matin avec des palpitations, une sensation de chaleur et une sensation de soif. Le réveil est anxieux et peut être dû à un cauchemar.

*Arsenicum album* : le réveil nocturne est entre 1 heure et 3 heures du matin et il s'accompagne souvent d'angoisse et d'anxiété. Les nuits sont agitées et remplies de cauchemars. L'insomnie fait suite à une convalescence ou à des périodes de fatigue.

*Staphysagria* : l'insomnie fait suite à une colère non exprimée, à une frustration, à une injustice ou encore à une vexation. La nuit est agitée et entrecoupée de rêves et cauchemars.

#### IV.3.1.3 Réveils précoces

*Kalium phosphoricum* : il convient aux personnes qui sont intellectuellement surmenées ou ayant des soucis professionnels. Le réveil se fait en fin de nuit avec des cauchemars et la journée est compliquée à cause de la fatigue qui engendre de l'énerverment et des céphalées.

*Phosphoricum acidum* : souvent utilisé en complément de *Kalium phosphoricum*, il est indiqué lors d'insomnie révélatrice d'une dépression qui se caractérise par une indifférence au travail et à l'entourage. Utilisé aussi lors d'insomnie consécutive à des soucis, à des chagrins voire à un deuil. Il y a beaucoup de fatigue avec amaigrissement et des céphalées au sommet du crâne.

*Thuya occidentalis* : lors de réveils vers 4 heures du matin, causés par une dépression accompagnée de phobies.

#### IV.3.1.4 Modalités de prise

Comme vu précédemment, l'homéopathie est spécifique à chaque patient et il n'est pas toujours aisé pour le pharmacien de choisir les souches adéquates car de nombreux facteurs sont à prendre en compte. La prise en charge homéopathique de l'insomnie variera en fonction de la personne et de ses symptômes mais aussi des facteurs aggravants ou améliorants cette insomnie. C'est pourquoi, certaines spécialités homéopathiques vont associer plusieurs souches. La liste suivante des différentes spécialités homéopathiques n'est pas exhaustive et elle ne mentionne que les compositions dont les souches homéopathiques ont été citées précédemment.

- BOIRON Homéogène 46® (avec *Passiflora incarnata* 3 DH),
- LEHNING L72® (avec *Ignatia amara* 4 DH, *Valeriana officinalis* 3 DH et *Staphysagria* 4 DH),
- BOIRON Sédatif PC® (avec *Aconitum napellus* 6 CH),
- BOIRON Quiétude® (avec *Gelsemium* 9 CH et *Passiflora incarnata* 3 DH).



Il existe également des dilutions homéopathiques et des spécialités homéopathiques à base des différentes plantes qui seront citées dans la partie phytothérapie :

- BOIRON, LEHNING, WELEDA *Valeriana officinalis* (degré de dilution entre 2 CH et 30 CH),
- BOIRON, WELEDA *Melissa officinalis* (degré de dilution entre 2 CH et 30 CH),
- BOIRON, LEHNING, WELEDA *Passiflora incarnata* (degré de dilution entre 2 CH et 30 CH et teinture mère),
- BOIRON, WELEDA *Humulus lupulus* (degré de dilution entre 2 CH et 30 CH),
- BOIRON, LEHNING, WELEDA *Eschscholtzia californica* (degré de dilution entre 2 CH et 30 CH).

La prise des granules doit s'effectuer avant les repas (30 minutes) ou après (2 heures) en laissant fondre les granules sous la langue, mais également à distance du café, du thé, de la menthe ou encore de la cigarette qui peuvent diminuer l'absorption qui est sublinguale. La dilution est généralement de 9 CH, mais la 15 CH peut être utilisée en cas de composantes psychiques. Le choix de la dilution n'est pas simple, il est bon de garder en tête quelques règles établies que l'on peut appeler « les lois de la prescription » (cf. Tableau 9) [60] :

- Plus l'état est aigu, plus la dilution doit être moyenne ou basse ;
- Plus l'état est chronique, plus la dilution doit être élevée ;
- Plus l'état est grave, plus la dilution doit être basse ;
- Moins l'état est grave, plus la dilution doit être élevée.

Les basses dilutions vont être essentiellement utilisées pour des affections subites, aiguës et qui évoluent rapidement. Contrairement aux hautes dilutions, les basses dilutions n'ont pas besoin de symptômes très caractéristiques pour agir et auront une vitesse d'action plus rapide. Les hautes dilutions seront alors utilisées pour des troubles chroniques et elles pourront avoir un effet sur le psychisme.



Tableau 9 : Utilisation des dilutions en homéopathie. [60]

	<b>Basses dilutions (3 – 5 CH)</b>	<b>Hautes dilutions (9 CH et plus)</b>
<b>Ancienneté des troubles</b>	Affection aiguë, récente, passagère avec une cause récente	Affection chronique, ancienne, habituelle et répétée avec une cause lointaine
<b>Organicité</b>	Trouble organique, lésion avec un sujet en mauvais état général	Trouble fonctionnel, sensoriel avec un malade en bon état général
<b>Localisation</b>	Signe localisé	Syndrome général
<b>Type de remèdes*</b>	Origine végétale	Origine minérale et origine animale

\*Face à des dilutions égales, les souches minérales auront une efficacité plus longue que celle des végétaux.

Dans un premier temps il est préférable de proposer un traitement homéopathique qui ne provoquera pas de somnolence, de dépendance ni d'effet secondaire. Il pourra donc être délivré à tout type de personnes. La phytothérapie représente également une thérapeutique de choix et elle pourra être proposée en première intention, sauf chez la femme enceinte ou allaitante où les risques n'ont pas été assez évalués pour pouvoir délivrer en toute sécurité.



### IV.3.2. La phytothérapie

Les plantes aux propriétés sédatives sont une alternative intéressante aux molécules de synthèse telles que les benzodiazépines hypnotiques et apparentés. Elles vont favoriser l'endormissement et diminuer les réveils nocturnes et ainsi lutter contre l'insomnie. [61]

Il existe un large panel de plantes et l'on retrouve de nombreuses associations dont les vertus sont validées mais dont l'action est faiblement documentée. Une analyse d'une centaine de recettes de tisanes contre l'insomnie a pu mettre en évidence les quatre plantes les plus couramment utilisées parmi les nombreuses plantes reconnues bénéfiques sur l'insomnie : la mélisse, la valériane, la passiflore et l'aubépine. Ces plantes se retrouvent dans la composition de nombreuses alternatives phytothérapeutiques et forment un ensemble de base incontournable. Il est surprenant de constater la faible utilisation d'eschsoltzia et de houblon, pourtant toutes deux caractérisées pour leurs effets bénéfiques sur l'insomnie. [62]

Il existe plusieurs préparations galéniques permettant l'utilisation thérapeutique de plantes, mais seuls les mélanges pour tisanes, les poudres et les extraits seront retenus ici du fait de leur fréquente utilisation dans l'insomnie : [63][64]

- Les mélanges pour tisanes sont des mélanges de plantes réduites en fragments. Ces remèdes sont complexes du fait de leur richesse en matières actives et ils auront alors un large spectre d'action. Les substances extraites sont celles solubles dans l'eau.
  - o Les infusions utilisent le plus souvent les feuilles ou les fleurs, et cela consiste à laisser infuser la plante dans de l'eau chaude pendant 10 à 15 minutes.
  - o Les décoctions sont généralement réalisées à partir d'écorces ou de racines. On porte à ébullition le mélange plante séchée/eau froide qu'on laissera bouillir pendant 10 minutes. Ceci permet d'extraire des principes actifs moins facilement disponibles que dans les feuilles ou les fleurs.
  - o Les macérations consistent à maintenir la drogue végétale en contact avec de l'eau à température ambiante durant 30 minutes à quatre heures. C'est un procédé permettant d'éviter l'extraction de tanins et intéressant pour les drogues à gommages ou mucilages.
- Les poudres de plantes contenues dans des gélules selon deux possibilités :
  - o Tamisage de la drogue sèche après broyage pour obtenir une granulométrie convenable pour la mise en gélule,
  - o Cryobroyage par pulvérisation de la plante fraîche à très basse température dans de l'azote liquide à -196 °C avec obtention d'une poudre fine et homogène permettant la mise en gélules.
- Les extraits sont obtenus par macération à l'eau, à l'alcool ou à l'éther. Selon leur densité, ils auront une consistance différente et on pourra retrouver l'extrait liquide, l'extrait fluide, l'extrait dense ou l'extrait sec. Ils sont employés directement en gouttes ou sous la forme de divers mélanges.



Les résumés des différentes plantes suivantes concernant leur utilisation en cas de troubles du sommeil reposent sur leur « usage traditionnel ». Il n'y a pas de preuves scientifiques suffisantes issues d'essais cliniques, mais leur efficacité est plausible suite à leur utilisation de longue date. Seule la valériane possède un « usage bien établi » suite à la considération d'études cliniques par l'HMPC<sup>8</sup>.

L'évaluation et l'impact réel de l'activité des plantes médicinales sur l'insomnie est un exercice difficile (cf. Tableau 10). Il ne faut pas ignorer l'impact d'un rituel comme une tisane avec son goût et ses odeurs agréables qui vont aider à préparer le sommeil en favorisant un environnement calme et propice au sommeil. De plus, des données scientifiques ont permis à la valériane d'être envisagée comme remède efficace de l'insomnie. Mais il ne faut pas pour autant considérer que l'origine naturelle est d'une innocuité totale, même si le risque d'effets indésirables est faible.

Tableau 10 : Contextes d'utilisation des plantes dans l'insomnie. [63][65][66]

Nom botanique	Usages
<b><i>Crataegus laevigata L.</i></b>	Insomnie avec palpitations. Action hypotensive. Effet sédatif pour les insomnies, l'émotivité et l'irritabilité.
<b><i>Eschscholtzia californica L.</i></b>	Insomnie d'endormissement, surmenage perturbant l'endormissement, anxiété et émotivité. Douleurs et crampes associées aux troubles du sommeil. Difficultés d'endormissement liées à l'anxiété.
<b><i>Humulus lupulus L.</i></b>	Insomnie, agitation, surexcitation, hyperactivité, anxiété avec sensation de chaleur.
<b><i>Melissa officinalis L.</i></b>	Dépression accompagnée d'anxiété et d'insomnie. Agitation nerveuse.
<b><i>Passiflora incarnata L.</i></b>	Insomnie, agitation, surexcitation, appréhension avec insomnie et irritabilité. Prépare l'endormissement en diminuant la nervosité et l'angoisse. Conseillée dans les réveils précoces.
<b><i>Valeriana officinalis L.</i></b>	Insomnie, agitation, surexcitation, hyperactivité, anxiété et hypertension avec ou sans sensation de chaleur. Réduction du temps d'endormissement, amélioration de la qualité du sommeil.

<sup>8</sup> The Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) est le comité de l'European Medicines Agency's (EMA) chargé de répertorier et d'évaluer les données scientifiques des préparations, combinaisons, et des substances végétales afin d'harmoniser le marché européen.





#### IV.3.2.1 La valériane (*Valeriana officinalis* L.)



Figure 31 : *Valeriana officinale* L.

Dès l'Antiquité, les racines de valériane furent connues pour leurs propriétés sédative et antispasmodique. C'est l'une des plantes les plus utilisées dans le traitement de l'insomnie. Cette plante herbacée vivace possède de grandes racines et une tige anguleuse qui porte des feuilles opposées. La tige se termine par un corymbe<sup>9</sup> de petites fleurs rouges blanchâtres. [67]

La valériane contient surtout une huile essentielle constituée de monoterpènes (acétate de bornyl,  $\alpha$ -pinène) et des sesquiterpènes (acide valérianique, valérénal). La valériane est aussi constituée d'iridoïdes (les valéprotriates), d'alcaloïdes à taux très faible (valérianine, actinidine), de lignanes ainsi que de flavonoïdes. [68]

On utilise les organes souterrains séchés comprenant le rhizome entouré des racines et les stolons<sup>10</sup>. La valériane est indiquée en cas d'agitation et d'insomnies causées par la nervosité. La valériane favorise l'endormissement, notamment en diminuant la température corporelle. Elle améliore également la qualité du sommeil par action sur le sommeil lent et en réduisant la somnolence matinale. Il n'a pas été révélé d'effet négatif sur la mémoire lors d'utilisation de valériane pour ses effets sur le sommeil, ni aucune toxicité jusqu'à présent. L'utilisation des racines de valériane est cependant à éviter chez la femme enceinte ou allaitante. [70][68]

De nombreuses études cliniques ont été menées sur la valériane. Leur comparaison est assez difficile mais il existe cependant un essai faisant état d'un réel effet bénéfique sur le sommeil de patients souffrant d'insomnie : « 66 % des patient ayant reçu de la valériane ont évalué l'effet thérapeutique comme bon ou très bon, contre 26 % pour le groupe placebo ». [61]

L'efficacité d'une préparation contenant de la racine de valériane, sous forme d'extrait sec obtenu par extraction par l'éthanol lors de troubles du sommeil, repose sur l'existence de preuves scientifiques concluant à une diminution du temps d'endormissement et une amélioration de la qualité du sommeil. Pour améliorer les troubles du sommeil, il faut prendre une dose de l'extrait sec<sup>11</sup>, une demi-heure avant le coucher. Si nécessaire, il est possible de prendre des doses supplémentaires le soir, sans dépasser 4 doses par jour. [71]

<sup>9</sup> Le corymbe est un type d'inflorescence indéfinie dont les fleurs sont, à la faveur de pédoncules d'inégales longueurs, amenées sensiblement sur un même plan, alors que leur niveau d'insertion variable s'échelonne le long du rameau fertile.

<sup>10</sup> Le stolon est un rejet rampant et radicant formé à la base d'une tige. [69]

<sup>11</sup> Extrait sec (DER 3-7.4 :1), solvant d'extraction : éthanol 40-70% (V/V). Le rapport drogue/extrait est le rapport entre la quantité de substance végétale utilisée et la quantité d'extrait obtenue.



Formes d'utilisation et posologies chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans relevant d'un « usage traditionnel » : [64][72][66][71]

- Tisane : 0,3 à 3 g dans 150 ml d'eau bouillante avant le coucher,
- En poudre : 0,3 à 2 g, une demi-heure avant le coucher.

Liste des spécialités pharmaceutiques contenant uniquement de la valériane : [73]

- ARKOGELULES Valériane (350 mg de poudre de rhizome),
- ELUSANES Valériane (200 mg d'extrait sec de racine).

#### IV.3.2.2 La mélisse (*Melissa officinalis* L.)



Figure 32 : *Melissa officinalis* L.

C'est une plante à odeur qui rappelle celle du citron et qui fait partie de la famille des Lamiacées. Ses feuilles sont opposées, ovales, dentées et de couleur jaune verdâtre avec des fleurs blanches aux aisselles. [66]

Connue des Grecs qui l'employaient en médecine pour de nombreuses indications (antispasmodique, carminatif, cholérétique, antiviral voire anti-inflammatoire). La feuille de mélisse officinale contient des sesquiterpènes, des terpènes ainsi que des tanins. Son huile essentielle, qui est tirée des feuilles, est caractérisée par la présence de citronellal et de citral. [74]

L'extrait hydroalcoolique de mélisse est anxiolytique et sédatif dans des tests comportementaux chez la souris, ce qui faciliterait l'endormissement et potentialiserait le sommeil. Ces propriétés restent discutables, selon les auteurs, concernant l'extrait aqueux. [61]

Formes d'utilisation et posologies pour l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans relevant d'un « usage traditionnel » [66][74][72][75] :

- Tisane : 1,5 à 4,5 g de plante séchée infusée dans 150 mL d'eau bouillante, 1 à 3 fois par jour,
- Poudre : 0,19 à 0,55 g, 2 à 3 fois par jour.

Spécialité pharmaceutique contenant uniquement de la mélisse : [73]

- ARKOGELULES Melissa (275 mg de poudre de feuille).



### IV.3.2.3 La passiflore (*Passiflora incarnata* L.)



Figure 33 : *Passiflora incarnata* L.

La passiflore est utilisée dans les troubles mineurs du sommeil. On utilise les parties aériennes de *Passiflora incarnata*. Les autres espèces de passiflore (*Passiflora edulis*, *Passiflora quadrangularis*...) ne correspondent pas à la passiflore officinale et ne sont pas indiquées en thérapeutique. C'est une liane vivace à tiges ligneuses grimpantes. Ses feuilles vertes sont trilobées aux bords finement dentés et la fleur est pentamérique, odorante et elle peut mesurer jusqu'à 5 cm de diamètre. La fleur est pourvue d'un calice<sup>12</sup> à 5 sépales, d'une corolle<sup>13</sup> de pétales blancs ornée d'une double couronne de filaments pourpres, de 5 étamines et d'un pistil puis de l'ovaire. [76]

Constituée principalement de flavonoïdes et d'alkaloïdes (dérivés harmaniques), elle contient également une très faible teneur en huile essentielle qui est riche en limonène et  $\alpha$ -pinène. [76]

Selon la pharmacopée, la drogue est constituée par les tiges et les feuilles et elle se caractérise par des fragments de tiges creusés et par des vrilles. Utilisée en cas d'insomnie, la passiflore provoque un sommeil proche du sommeil physiologique et elle sera indiquée chez l'hyperactif stressé dont l'endormissement est difficile et qui a un sommeil superficiel et agité. [64]

Les propriétés anxiolytiques (extrait hydroalcoolique) et sédatives (extrait aqueux) ont été explorées par de nombreuses équipes de recherche et montrent l'importance du solvant d'extraction. L'action sédative est attribuée à la fraction flavonoïdique de la drogue et des expérimentations animales ont mis en évidence une prolongation significative du sommeil. Cependant, la passiflore a toute sa potentialité thérapeutique quand ses flavonoïdes sont en présence des alcaloïdes (harmane et dérivés). [61][76]

La passiflore est également utilisée dans les troubles d'accélération cardiaque entraînés par le système nerveux sympathique et c'est la plante la plus adaptée pour calmer les enfants dans le cas de surexcitation ou d'insomnie par agitation. La pharmacopée européenne possède des monographies concernant la drogue et son extrait sec mais, dans les deux cas, une teneur minimale de 1,5 % en flavonoïdes est requise.

<sup>12</sup> Le calice est l'enveloppe extérieure de la fleur, formée de pièces (sépales) libres ou soudées entre elles.

<sup>13</sup> La corolle est l'ensemble des pièces florales libres (dialypétales) ou soudées entre elles (gamopétales), situées entre calice et les étamines. [69]



Formes d'utilisation et posologies chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans: [64][72][66][77]

- Tisane : 1 à 2 g dans 150 mL d'eau bouillante,
- Poudre : 0,5 à 2 g, 1 à 4 fois par jour.

Liste des spécialités pharmaceutiques contenant uniquement de la passiflore : [73]

- ARKOGELULES Passiflore (300 mg de poudre des parties aériennes),
- ELUSANES Passiflore (200 mg d'extrait sec des parties aériennes).

#### IV.3.2.4 L'aubépine (*Crataegus laevigata* L.)



Figure 34 : *Crataegus laevigata* L.

L'aubépine est un arbre ou arbuste aux branches grises épineuses avec des fleurs blanches à rosées groupées en corymbe. Le nom scientifique vient du grec *krateigos* (=fort). Son bois résistant était utilisé pour la fabrication d'armes. [67]

Plusieurs espèces appartenant au genre *Crataegus* sont autorisées par la pharmacopée européenne car leurs compositions chimiques sont relativement proches (*C. monogyna*, *C. laevigata*, *C. pentagyna* ou encore *C. azarolus*). L'aubépine renferme des flavonoïdes très voisins de ceux de la passiflore, notamment des hétérosides de flavones. Parmi les flavonoïdes rencontrés, l'hyperoside est capable de réduire partiellement l'hyperthermie liée au stress chez la souris [61]. On utilise les rameaux florifères séchés de ces plantes.

Sédatif cardiaque léger, l'aubépine réduit la perception des battements cardiaques et le sentiment de nervosité. Il existe une certaine diminution de

l'anxiété des patients après plusieurs semaines de traitement mais aucun essai n'a été consacré à l'effet hypnotique de l'aubépine seule chez l'humain. [61]

Formes d'utilisation et posologies : une utilisation prolongée de 6 semaines est possible et il est conseillé de réduire les doses en cas d'utilisation concomitante avec des médicaments cardioactifs ou hypotenseurs. L'utilisation chez l'enfant en dessous de 12 ans n'est pas recommandée. [64][66][78]

- Tisane : 1 à 2 g dans 150 mL d'eau bouillante,
- Poudre : 190 à 350 mg en une seule dose, et 570 à 1750 mg en dose quotidienne.



Liste des spécialités pharmaceutiques contenant uniquement de l'aubépine : [73]

- ARKOGELULES Aubépine (350 mg de poudre de sommité fleurie),
- ELUSANES Aubépine (200 mg d'extrait sec de sommité fleurie),
- PHARMASTRA Cardiacalm® (100 mg d'extrait sec de feuilles et de fleurs).

#### IV.3.2.5 Le houblon (*Humulus lupulus L.*)



Figure 35 : *Humulus lupulus L.*

C'est une plante dioïque<sup>14</sup> herbacée entièrement velue qui peut atteindre 6 mètres. Ses fleurs mâles sont en grappe et les fleurs femelles sont réunies en chatons groupés et appelés cônes<sup>15</sup> et sont de couleur jaune verdâtre. La tige est anguleuse et porte des feuilles opposées de forme palmée. [67]

Les terpènes (humulone et lupulone) responsables de l'amertume du houblon sont les composés majoritaires. Le houblon contient aussi des tanins de type oligomère proanthocyanidolique, des flavonoïdes, des sucres (fructose, glucose), ainsi qu'une huile essentielle composée de monoterpènes (limonène,  $\alpha$ -pinène, myrcène) et de sesquiterpènes ( $\alpha$ -humulène,  $\beta$ -caryophyllène). [79]

On utilisera les strobiles (cônes), c'est-à-dire les inflorescences femelles, qui contiennent de la lupuline sous forme d'une poudre d'odeur aromatique et de goût amer à cause de ses terpènes ainsi qu'une huile essentielle de composition très variable selon les modes de culture. Cette plante est généralement employée en tisane ou sous forme de poudre en cas de troubles mineurs du sommeil.

Bien connu pour l'amertume qu'il donne à la bière, le houblon va avoir un effet calmant sur le système nerveux avec une action sédative et hypnotique, qui serait due à la dégradation du méthylbuténol et a divers composés de l'huile essentielle aux propriétés sédatives. Ces propriétés ont été confirmées par une étude sur 225 volontaires. [79]

Par précaution, il est contre indiqué d'utiliser des préparations à base de houblon dans le cas de cancers hormono-dépendants du fait des propriétés estrogéniques (réduction des symptômes de la ménopause) et anti-androgéniques. En effet, la majorité des études rapportent une activité anticancéreuse. [66]

<sup>14</sup> Les fleurs mâles et les fleurs femelles sont portées par des pieds différents.

<sup>15</sup> Le cône correspond à l'appareil reproducteur des conifères. Il s'agit de l'appellation donnée à l'inflorescence femelle du houblon. [69]



Formes d'utilisation et posologies chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans : [66][80]

- Tisane : 500 à 1000 mg dans 150 à 200 mL d'eau bouillante, une demi-heure à une heure avant d'aller au lit,
- Poudre : 800 à 2000 mg, une demi-heure à une heure avant d'aller au lit.

Spécialités pharmaceutiques contenant uniquement du houblon: [73]

- ARKOGELULES Houblon (195 mg titrant au minimum 0,2% en huile essentielle).

#### IV.3.2.6 L'eschscholtzia (*Eschscholtzia californica* L.)



Le « pavot californien » fait partie de la famille des Papavéracées et se caractérise par des fleurs orange. C'est une plante inscrite uniquement à la pharmacopée française et dont on utilise les parties aériennes fleuries.

Les extraits aqueux et hydroalcooliques ont révélé des propriétés sédatives et anxiolytiques chez la souris. Ses propriétés neurosédatives sont attribuées à ses alcaloïdes et principalement à la N-méthyl-laurotétanine. Ses alcaloïdes de type pavine tels que la californidine et l'eschscholtzine, présent en plus grande quantité sont beaucoup moins actifs. [61]

Il y a très peu de données relatives à une éventuelle toxicité. Seul, un sentiment d'euphorie à la suite de la prise est évoqué. Une utilisation prolongée n'entraînerait pas de dépendance.

Figure 36 : *Eschscholtzia californica* L.

Le pavot de Californie est utilisé en tant qu'hypnotique léger car il diminue la durée d'endormissement et il favorise le sommeil de la deuxième phase de la nuit. Ce sommeil sera de qualité sans agitation ni cauchemar. [64]

Forme d'utilisation et posologies chez l'adulte : [72][64][81]

- Poudre : 480 à 600 mg en une seule dose au repas du soir et une autre dose une demi-heure à une heure avant d'aller au lit, sans dépasser 960 à 1500 mg par jour.

Liste des spécialités pharmaceutiques contenant uniquement de l'eschscholtzia : [73]

- ARKOGELULE Eschscholtzia (300 mg de poudre des parties aériennes fleuries),
- ELUSANES Eschscholtzia (extrait sec des parties aériennes fleuries).



Certaines spécialités pharmaceutiques associent ces différentes plantes aux propriétés sédatives. Étant donné que ces spécialités phytothérapeutiques sont nombreuses, la liste ci-dessous ne regroupe que les spécialités les plus couramment employées. Cette liste n'est donc pas exhaustive et ne détaille que la composition des plantes citées précédemment : [73]

- BIOCODEX Omezelis® (avec 50 mg d'extrait sec de sommité fleurie d'aubépine et 45 mg d'extrait sec de feuille de mélisse),
- FORTE PHARMA Dormicalm® (avec 125 mg d'extrait sec de racine de valériane, 112,5 mg d'extrait sec de feuille de mélisse et 80 mg d'extrait sec de partie aérienne de passiflore),
- BAYER Euphytose® (avec 50 mg d'extrait sec de valériane, 40 mg d'extrait sec de passiflore, 10 mg d'extrait sec d'aubépine),
- JOLLY JATEL Spasmine® (avec 120 mg d'extrait sec de valériane et 100 mg de poudre de sommité fleurie d'aubépine),
- LEHNING Biocardé® (avec 40 mL d'extrait fluide d'aubépine, 10 mL de teinture de passiflore et 15 mL de teinture de valériane. Composition pour 100 mL de solution buvable).



### IV.3.3. L'aromathérapie

L'aromathérapie est une branche de la phytothérapie. Elle se définit dans le domaine médical comme une thérapeutique utilisant les huiles essentielles par voie interne ou externe. Plusieurs procédés peuvent être utilisés pour l'extraction de ces substances aromatiques comme l'expression à froid, la percolation ou l'extraction par solvants, mais la distillation à la vapeur d'eau reste le procédé le plus couramment employé. Au cours de la distillation, des phénomènes d'oxydoréduction et d'isomérisation se produisent et modifient ainsi la composition chimique de « l'essence » produite par la plante. Ceci explique la différence entre l'essence de la plante et son huile essentielle. [82][83][84]

Les huiles essentielles peuvent être classées en plusieurs familles biochimiques (cf. Tableau 11). L'activité thérapeutique de l'huile essentielle est liée à sa structure biochimique, aux différents groupes fonctionnels de ses composés et à leurs actions synergiques. D'une façon générale, les molécules chimiques entrant dans la composition des huiles essentielles appartiennent soit au groupe des terpènes, soit à celui des composés aromatiques dérivés du phénylpropane.

L'altitude, les conditions climatiques ainsi que la nature du sol sont à l'origine de chémotypes pouvant entraîner des variations dans la composition chimique d'une même plante. Par exemple, le thym comprend 7 chémotypes (thuyanol, thymol, cinéol, géraniol, linalol, carvacol et terpinéol) ayant des propriétés différentes. Le *Thymus vulgaris* à thuyanol est hépatoprotecteur alors que le *Thymus vulgaris* à thymol est hépatotoxique. [82]

Tableau 11 : Les différentes familles biochimiques des huiles essentielles et leurs propriétés. [84][85]

Familles biochimiques	Propriétés pharmacologiques principales	Toxicité
<b>Les composés terpéniques</b>		
<b>Aldéhydes terpéniques</b>	Anti-inflammatoires. Sédatives et calmantes.	Parfois tussigènes et lacrymogènes par irritation de la peau et des muqueuses (il faut les diluer à 50 % dans une huile végétale).
<b>Alcools terpéniques (monoterpénols)</b>	Anti-infectieuses, immunostimulantes et toniques lymphatiques.	Moins puissantes que les phénols et donc moins dermocaustiques et moins hépatotoxiques.  Elles peuvent être appliquées sans irritation sur la peau et sont indiquées pour le traitement des enfants et des personnes âgées.  Le menthol peut entraîner des spasmes respiratoires.





<b>Monoterpènes simples</b>	Antiseptiques atmosphériques. Antalgiques. Favorisent la restructuration du tissu conjonctif.	Le paracymène et le pinène sont dermocaustiques. Il faut les diluer dans 50 % d'huile végétale. La térébenthine est néphrotoxique.
<b>Sesquiterpènes</b>	Anti-inflammatoires et calmantes puissantes.	Bonne tolérance.
<b>Les composés aromatiques dérivés du phénylpropane</b>		
<b>Acides</b>	Anti-inflammatoires et antalgiques.	Peu de toxicités, généralement bien tolérées.
<b>Aldéhydes aromatiques</b>	Anti-infectieuses à large spectre.	Dermocaustiques et irritantes pour les muqueuses (il faut les diluer à 50% dans une huile végétale).
<b>Cétones</b>	Mucolytiques et expectorantes. Fluidifiantes, anticoagulantes et cicatrisantes. Relaxantes.	Neurotoxiques et abortives. Interdites chez la femme enceinte et allaitante, chez l'enfant et chez les personnes âgées.
<b>Coumarines / Diones</b>	Fluidifiantes sanguines, anticoagulantes. Sédatives nerveuses.	Photosensibilisantes et phototoxiques. Il ne faut pas s'exposer au soleil.
<b>Esters</b>	Antispasmodiques, relaxantes et calmantes.	Toxicités nulles donc généralement bien tolérées.
<b>Ethers</b>	Antispasmodiques et relaxantes. Hypnotiques.	Bien tolérées par l'organisme mais il existe une toxicité nerveuse du « cis-anéthole ».
<b>Oxydes</b>	Expectorantes, mucolytiques et décongestionnantes respiratoires.	Peu toxiques.
<b>Phénols</b>	Anti-infectieuses puissantes et polyvalentes (antibactériennes, antivirales, antifongiques et immunostimulantes).	Hépatotoxiques (il faut l'utiliser en association avec une huile essentielle hépatoprotectrice). Dermocaustiques lorsqu'elles sont utilisées pures (il faut les diluer dans une huile végétale).



Cependant, il ne faut pas considérer les huiles essentielles comme un mélange de molécules chimiques donnant des propriétés caractéristiques. Il s'agit d'un raccourci concernant les propriétés des huiles essentielles et leur toxicité. C'est, en réalité, beaucoup plus complexe. Ce sont des produits très concentrés qui vont également nécessiter certaines précautions d'emploi :

- Ne pas les utiliser pures sur les muqueuses, les oreilles, le nez ou encore les zones ano-génitales. Et ne pas injecter par voie musculaire ou intraveineuse,
- En cas de projection dans les yeux, il faut rapidement nettoyer avec une huile végétale pour diluer l'huile essentielle et ainsi limiter sa toxicité. L'utilisation d'eau ne ferait que fractionner l'huile essentielle et augmenter sa surface de contact,
- Lors d'ingestion, l'utilisation de charbon végétal est recommandée ainsi que la prise d'huile végétale,
- Par précaution, avant l'utilisation d'huile essentielle, il est important de réaliser un test cutané, en particulier chez le sujet allergique. Pour cela, on applique une goutte sur le pli du coude pendant quelques minutes et on devra observer l'absence de réaction cutané.

Les huiles essentielles semblent avoir un certain intérêt pour diminuer la nervosité et favoriser l'endormissement. Cette activité peut être expliquée aussi bien par leurs propriétés organoleptiques et par un effet psychologique que par des interactions avec des récepteurs par un effet pharmacologique. Cependant, il est compliqué de rapporter l'effet pharmacologique des huiles essentielles étant donné qu'elles sont faites de plusieurs constituants qui peuvent varier en teneur. [61][86]

Aujourd'hui, une dizaine d'huiles essentielles sont inscrites à l'HMPC de l'EAM (European Medicines Agency) et seule l'huile essentielle de lavande vraie y possède une monographie. Les autres huiles essentielles citées ci-dessous possèdent un effet sédatif minoritaire et elles ne bénéficient pas d'un recul suffisant pour l'établissement d'une forme d'utilisation et d'une dose efficace dans une pathologie donnée (cf. Tableau 12).



Face à l'engouement croissant pour les huiles essentielles, il est important de connaître certains critères de choix. De nombreuses contrefaçons ou produits issus d'une distillation incomplète sont disponibles sur le marché. Or il n'existe que quelques laboratoires spécialisés chez qui l'on peut se procurer des huiles essentielles de qualité médicale. L'étiquette de l'huile essentielle doit porter les critères réglementaires suivants :

- Dénomination selon la nomenclature binominale internationale : une espèce botanique doit présenter le nom du genre et de l'espèce. Cela permet de distinguer les différentes lavandes : *Lavandula angustifolia* (lavande vraie, lavande fine ou encore lavande officinale) et *Lavandula latifolia* (lavande aspic),
- Organe producteur : la composition biochimique et les propriétés d'une huile essentielle extraites d'une même plante peuvent varier en fonction de la partie de plante qui est distillée. Pour *Citrus aurantium*, il y aura l'huile essentielle extraite des feuilles (l'huile essentielle de petit grain bigarade), l'huile essentielle extraite des fleurs (l'huile essentielle de néroli) et celle extraite du zeste (l'huile essentielle d'orange amère),
- Spécificité biochimique : une même plante peut produire des huiles essentielles de chémotypes différents en fonction de l'origine géographique, du biotope de la plante ou encore de la saison de récolte. Le chémotype permet de différencier des plantes d'une même espèce ayant des propriétés différentes. Le *Rosmarinus officinalis* à 1,8 cinéole est produit au Maroc et donne une huile fluidifiante et expectorante. Le *Rosmarinus officinalis* à camphre croit en Provence et donne une huile essentielle facilitant l'effort cardiaque et musculaire qui sera hépatotoxique alors que le *Rosmarinus officinalis* à verbénone est hépatoprotecteur et cultivé en Corse. Mais il faut garder à l'esprit que l'activité thérapeutique d'une huile essentielle n'est pas due à une seule molécule mais qu'elle est le résultat de l'ensemble des molécules qu'elle renferme,
- Origine géographique de la plante aromatique,
- Mode de culture et de récolte : l'adjonction de pesticides ou d'engrais de synthèse dans l'environnement où s'est développée la plante aromatique sera susceptible de modifier la composition physico-chimique de l'huile essentielle,
- Huile essentielle garantie « 100 % pure et naturelle » : après son extraction, l'huile essentielle ne doit pas subir de traitement chimique ou de coupage avec un solvant.



#### IV.3.3.1 L'huile essentielle de lavande vraie (*Lavandula angustifolia* Mill.)

Il existe différentes espèces de lavande qui donnent alors des huiles essentielles différentes après leur distillation à la vapeur d'eau. On ne s'intéressera ici qu'à la lavande vraie (lavande sauvage), et à la lavande officinale (lavande cultivée) qui désignent toutes deux *Lavandula angustifolia*.

L'huile essentielle issue des fleurs est riche en esters à 50 % (acétate de linalyle, acétate de terpényle, acétate de lavandulyle) et en monoterpénols avec 30 % de linalol. L'huile essentielle de lavande officinale a une composition proche de celle de l'huile essentielle de petit grain bigaradier. Elle est utilisée comme spasmolytique puissant, notamment en cas de crampes musculaires, mais elle sera active sur le système nerveux central pour calmer et apaiser. Elle est utile en cas d'insomnie infantile où l'enfant est nerveux, triste et angoissé. Cependant, l'huile essentielle de lavande ne doit pas être utilisée chez les enfants âgés de moins de 12 ans. [84]

Sur la base de son utilisation de longue date, l'huile essentielle de lavande peut être utilisée pour soulager les symptômes légers du stress et pour aider à dormir. Il s'agit de la seule huile essentielle retenue par la HMPC dans l'indication de l'insomnie.

Des études concernant la lavande vraie ont conclu à une efficacité sur des volontaires souffrant d'insomnies et une autre étude a montré l'augmentation de la durée du sommeil profond et de l'impression de repos. [61]

Voies d'administration et posologies : [87]

- Voie orale : 20 - 80 mg (I à IV gouttes) par jour sur un comprimé neutre,
- Dans le bain : 1 - 3 g dans l'eau à 35-38 °C de la baignoire, pendant 10 à 20 minutes.

D'autres voies d'administration, non retenues par l'HMPC, sont possibles : [88]

- Inhalation sèche de deux gouttes sur les draps ou diffusion de quelques gouttes pures ou en association avec d'autres huiles essentielles,  
Chez la souris, l'inhalation va augmenter les taux de 5-hydroxytryptamine, c'est-à-dire de sérotonine, et cela va permettre de confirmer ses propriétés sédatives. [86]
- Application cutanée en dilution dans une huile végétale.



#### **IV.3.3.2 L'huile essentielle de petit grain bigaradier (*Citrus aurantium L.*)**

L'huile essentielle de petit grain bigaradier provient de la distillation des rameaux portant des jeunes feuilles de l'oranger amer.

Les esters (58 % : acétate de linalyle, acétate de néryle, acétate de géranyle) constituant sa spécificité biochimique en font un des meilleurs antispasmodiques qui pourra être utilisé chez la personne nerveuse tendue. L'huile essentielle, composée de monoterpénols (32 % : linalol), sera également calmante et sédative et elle permettra une bonne régulation de la sphère émotionnelle en cas d'insomnie, de lassitude, de déprime et chez les hyperémotifs. [84]

Voies d'administration et posologies, non retenues par l'HMPC : [88]

- Voie orale : II gouttes sur un comprimé neutre le soir,
- Inhalation sèche de deux gouttes sur les draps ou diffusion de quelques gouttes pures ou en association avec d'autres huiles essentielles,
- Application cutanée en dilution dans une huile végétale.

#### **IV.3.3.3 L'huile essentielle de néroli (*Citrus aurantium L.*)**

Cette huile essentielle, au faible rendement, est obtenue par distillation des fleurs de l'oranger amer.

Majoritairement composée de monoterpénols (45 % : linalol, géraniol) et de monoterpènes (40% :  $\beta$ -pinène, limonène), cette huile essentielle est considérée comme antidépressive. Elle est traditionnellement utilisée dans le traitement symptomatique des troubles mineurs du sommeil de l'enfant et des adultes. La présence d'esters (10 % : acétate de lanalye) permet d'apaiser les personnes hyperréactives et hyperstressées. [84]

Voies d'administration et posologies, non retenues par l'HMPC : [88]

- Voie orale : II gouttes sur un comprimé neutre le soir,
- Inhalation sèche ou diffusion. L'inhalation d'huile essentielle de néroli a montré des effets sur la sédation chez la souris. [86]  
Pour une diffusion antistress : I goutte de Néroli avec II gouttes de Petit grain bigaradier, 10 minutes par demi-heure,
- Application cutanée en dilution dans une huile végétale.



#### **IV.3.3.4 L'huile essentielle de camomille allemande (*Chamomilla recutita* L.)**

Plante très ramifiée aux feuilles vertes glabres, ses rameaux se terminent par un capitule au réceptacle conique. Les fleurs à la périphérie du capitule sont blanches et stériles alors que les fleurs centrales jaunes et tubulées sont fertiles.

Son huile essentielle extraite à partir des parties aériennes fleuries est de couleur bleue à cause du chamazulène, constituant sesquiterpénique majoritaire avec le  $\beta$  farnesène qui lui confèrera sa propriété anti-inflammatoire majeure. La présence d'éther en fait une huile essentielle détraumatisante utile chez la personne fragile psychologiquement par le biais de ses propriétés calmantes et sédatives. [84][89]

Voies d'administration et posologies, non retenues par l'HMPC : [88]

- Voie orale : II gouttes sur un comprimé neutre le soir au coucher. En cas d'endormissement prolongé à cause du stress, rajouter I goutte de petit grain bigaradier sur le comprimé neutre,
- Application cutanée de II à V gouttes diluées dans une huile végétale,
- Ne pas utiliser en diffusion à cause de son odeur désagréable. Mais pourtant son inhalation chez le rat agirait par la voie des récepteurs des benzodiazépines. [86]

#### **IV.3.3.5 L'huile essentielle de mélisse officinale (*Melissa officinalis* L.)**

Plante herbacée à tige quadrangulaire, ses feuilles sont opposées et généralement recouvertes de poils sur la face supérieure. D'aspect gaufré et d'odeur citronnée, les feuilles servent à la production d'une huile essentielle riche en sesquiterpènes (50% :  $\beta$ -caryophyllène) et en aldéhyde (30 % : néral, gèranial).

L'huile essentielle de mélisse officinale est sédative cardiaque et elle va permettre de diminuer les palpitations cardiaques. On va même jusqu'à la qualifier de  $\beta$ -bloquant naturel. Elle est également sédative nerveuse, hypnotique et calmante. [84]

Voies d'administration et posologies, non retenues par l'HMPC : [88]

- Voie orale : II gouttes sur un comprimé neutre le soir,
- Son inhalation sèche n'est pas recommandée mais il est cependant possible de la diffuser dans l'atmosphère,
- Application cutanée possible à condition de bien la diluer.



#### **IV.3.3.6 L'huile essentielle de verveine citronnée (*Lippia citriodora* L.)**

Arbrisseau touffu d'un mètre de haut avec des feuilles vertes rugueuses au toucher, la verveine permet la production d'huile essentielle riche en aldéhyde (40 % : géraniol), en sesquiterpène (26 % :  $\beta$ -caryophyllène), en monoterpénol (15 % : géraniol) et en monoterpènes (10 % : limonène).

Il s'agit d'une huile essentielle anti-inflammatoire puissante, du fait de la présence d'aldéhyde, qui sera utilisée en rhumatologie. Elle est aussi sédative et utilisée en cas de dépression, d'angoisse, de stress ou d'insomnie chez l'enfant. [84]

Voies d'administration et posologies, non retenues par l'HMPC : [86]

- Inhalation de III à VI gouttes,
- Application cutanée dans un mélange d'huile végétale en massage ou sur la face interne des poignets.

#### **IV.3.3.7 L'huile essentielle d'ylang ylang (*Cananga odorata* L.)**

C'est un grand arbre à feuilles brillantes, ovales, jaunes et parfumées qui seront utilisées pour la production d'huile essentielle riche en sesquiterpènes (70 % : germacrène,  $\beta$ -caryophyllène) et en esters (20 % : benzoate de méthyle, acétate de benzyle). Les composés azotés également présents permettront de calmer le système nerveux central.

Cette huile essentielle hypotensive est un sédatif cardiaque utile lors de palpitations et de tachycardie. Elle procurera une relaxation générale en apaisant et elle sera également utilisée comme aphrodisiaque en cas d'asthénie sexuelle.

Voies d'administration et posologies, non retenues par l'HMPC : [88]

- Inhalation sèche de II gouttes sur les draps,  
En diffusion, l'huile essentielle d'ylang ylang possède une odeur entêtante qu'il est bon de marier avec une autre huile essentielle telle que celle de Lavande fine par exemple,
- Application cutanée en dilution dans une huile végétale.



Différentes voies d'administration sont possibles avec les huiles essentielles utilisés lors d'insomnies : [83][84]

- La voie transcutanée permet un bon passage des huiles essentielles à travers la barrière cutanée pour atteindre les capillaires veineux et artériels quelques minutes après leur application. Il est conseillé de les diluer, entre 20 et 50 % dans une huile végétale, pour une meilleure pénétration. Elles pourront être utilisées en massage, en bain ou en « perfusion aromatique » qui consiste à déposer quelques gouttes sur des régions riches en vaisseaux sanguins telles que le pli du coude ou la face antérieure des poignets. On peut également mettre quelques gouttes d'huile essentielle dans un bain en dilution avec une huile végétale hydrosoluble afin d'éviter tout risque de réaction cutanée du fait de leur insolubilité et ainsi éviter son contact avec la peau en trop grande concentration.
- La voie orale sera peu utilisée chez les enfants. Les ulcères et les inflammations du tube digestif sont des contre-indications à l'utilisation des huiles essentielles par voie orale. Elles ne doivent pas être utilisées pures mais être absorbées sur un sucre, dans une tisane ou encore dans une cuillère avec du miel. Une à deux gouttes, trois fois par jour, s'avèrent suffisantes. Il s'agira toujours d'utilisation ponctuelle ou de cure de trois semaines suivie d'une semaine de pause.
- La voie pulmonaire, avec les inhalations et la diffusion atmosphérique permet le traitement de pathologies pulmonaires et avec une grande rapidité d'action. La diffusion atmosphérique va, de plus, permettre de créer une atmosphère relaxante ou antiseptique.
- La voie rectale permet d'assurer une action locale ainsi qu'une action générale systémique par sa muqueuse présentant une grande perméabilité. Cette voie va contourner l'étape hépatique et elle permet d'éviter les enzymes du circuit digestif qui risqueraient de modifier la biochimie des huiles essentielles. Les suppositoires sont recommandés chez les enfants et les nourrissons, surtout en cas d'affections pulmonaires. Cette voie rectale, contrairement aux trois voies précédentes, n'est pas la voie privilégiée dans l'insomnie.





Tableau 12 : Composition et profil pharmacologique des différentes huiles essentielles utilisées dans l'insomnie. [84][86][85]

Plantes	Groupe chimique et composés chimiques	Pharmacologie
<b>Camomille allemande</b> <i>Chamomilla recutita</i>	<b>Sesquiterpènes</b> (chamazulène et $\beta$ farnésène) <b>Ether</b>	Anti-inflammatoire puissante, antalgique, anti-prurigineuse et antiallergique Sédatrice légère, calmante et préanesthésiante
<b>Lavande vraie</b> <i>Lavandula angustifolia</i>	<b>Esters</b> (acétate de linalyle, acétate de géranyle, acétate de lavandulyle) <b>Monoterpénols</b> (linalol, terpinéol, géraniol, nérol, lavandulol)	Spasmolytique puissante Cicatrisante et régénérante cellulaire Sédatrice et décontractante
<b>Mélisse officinale</b> <i>Melissa officinalis</i>	<b>Sesquiterpènes</b> ( $\beta$ -caryophyllène) <b>Aldéhydes</b> (néral, géraniol)	Sédatrice cardiaque et nerveuse Hypnotique
<b>Néroli</b> <i>Citrus aurantium</i> (fleur)	<b>Monoterpénols</b> (linalol, géraniol) <b>Monoterpènes</b> (limonène et $\beta$ -pinène) <b>Esters</b> (acétate de linalyle)	Sédatrice et anxiolytique Antidépressive
<b>Petitgrain bigaradier</b> <i>Citrus aurantium</i> (feuille)	<b>Esters</b> (acétate de linalyle) <b>Monoterpénols</b> (linalol)	Puissante antispasmodique Régulatrice nerveuse, émotionnelle Sédatrice, calmante
<b>Verveine citronnée</b> <i>Lippia odorata</i>	<b>Aldéhydes</b> (géraniol) <b>Sesquiterpènes</b> ( $\beta$ -caryophyllène) <b>Monoterpénols et monoterpènes</b> (géraniol et limonène)	Tonique glandulaire Anti-inflammatoire puissante Sédatrice et anxiolytique puissante Spasmolytique



<b>Ylang Ylang</b> <i>Cananga odorata</i>	<b>Sesquiterpènes</b> (germacrène et $\beta$ - caryophyllène) <b>Esters</b> (acétate de benzyle) <b>Monoterpénols</b> (linalol)	Sédative cardiaque et hypotensive Relaxante et antistress
--	---	---

Le pharmacien d'officine peut apporter, lors de la délivrance d'homéopathie, de phytothérapie ou d'aromathérapie, face à l'engouement croissant de la population pour les médecines naturelles, une réponse à la demande par le biais de conseils appropriés qui tiennent compte de la physiopathologie du patient.

#### IV.4. Vers la déprescription ?

L'usage de certains médicaments, particulièrement les hypnotiques, peut causer davantage de tort que de bien. L'optimisation des médicaments et la déprescription va permettre d'éviter certains effets indésirables et ainsi d'améliorer l'état de santé et la prise en charge du patient. En effet, la prise d'hypnotiques n'est généralement efficace que pendant une courte période. Après quelques semaines, le cerveau s'accoutume à l'hypnotique qui devient alors moins efficace, mais qui peut toujours entraîner des effets indésirables (dépendance, troubles de la mémoire...).

La déprescription doit se réaliser en partenariat avec le prescripteur, le patient et le pharmacien afin de déterminer si l'arrêt du traitement est le bon choix pour eux ou afin de définir la meilleure approche pour réduire l'utilisation d'hypnotiques. Il existe un guide de déprescription concernant les benzodiazépines et les « Z-drugs » qui peut s'avérer utile, en complément des alternatives citées précédemment, au pharmacien d'officine dans la prise en charge du patient insomniaque (cf. Annexe 6).



## Conclusion

---

Le sommeil est un besoin vital qui est susceptible d'être perturbé et qui doit donc être protégé. La sensation de fatigue due au manque de sommeil ainsi que la baisse de vigilance, la détérioration de l'humeur et des gestes quotidiens modifient le comportement de l'individu et peuvent conduire à des conséquences graves en termes de qualité de vie.

L'insomnie est fréquente, et souvent mal traitée. En effet, l'enquête officinale réalisée révèle que les hypnotiques sont souvent mal utilisés et cela de manière chronique. La prescription d'hypnotique, même justifiée, ne doit pas être banalisée. Son usage requiert des règles précises comme la limitation dans le temps, l'utilisation du dosage minimum, l'information du patient ou encore les modalités d'arrêt. Il est du rôle du pharmacien d'instaurer une discussion devant une plainte d'insomnie ou devant une prescription d'hypnotique.

Le pharmacien d'officine a un rôle majeur à jouer dans la prise en charge de l'insomnie et il est important que la proposition d'alternatives thérapeutiques arrive en premier lieu du traitement de l'insomnie afin d'en tirer un impact optimal. Il est primordial, pour le pharmacien d'officine, de rappeler certaines notions de base sur le sommeil ainsi que les règles d'hygiène du sommeil à adopter avant d'envisager une prise en charge par médication officinale. Cette médication demande un interrogatoire précis par le pharmacien qui sera ensuite à même de conseiller le patient insomniaque.

A côté des alternatives naturelles que représentent l'homéopathie, la phytothérapie et l'aromathérapie, les thérapies cognitivo-comportementales doivent se faire une place et des preuves d'efficacité ont été rapportées concernant le délai d'endormissement et le maintien du sommeil.

Les hypnotiques sont des médicaments efficaces, mais dans un contexte de surconsommation, il est primordial d'informer les patients sur leur traitement et sur les alternatives existantes. Cela permettrait d'utiliser les hypnotiques de façon optimale, et ne sera possible que par un accompagnement des patients insomniaques par les professionnels de santé, dont le pharmacien fait partie.



## Références bibliographiques

---

- [1] P. Monge, « Sommeil et mythologie », *Médecine Sommeil*, vol. 2, n° 5, p. 51-54, sept. 2005.
- [2] M. F. Vecchierini, *Le guide du sommeil*, John Libbey Eurotext. 92120: Corlet, 1997.
- [3] D. Purves *et al.*, *Neurosciences*. Louvain-la-Neuve: De Boeck Supérieur, 2015.
- [4] I. Arnulf, « Médicaments du sommeil et de la vigilance », n° 239-250, 2007.
- [5] M. Billiard et Y. Dauvilliers, *Les troubles du sommeil*, Elsevier Masson. Jean Baptiste Roux, 2012.
- [6] « Michel Jouvet / Histoire de l'Inserm ». [En ligne]. Disponible sur: <http://histoire.inserm.fr/les-femmes-et-les-hommes/michel-jouvet>. [Consulté le: 20-août-2017].
- [7] J.-L. Valatx, « La physiologie du sommeil », *Le sommeil, les rêves et L'éveil*. [En ligne]. Disponible sur: <http://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/cfes/sante/physio.php>. [Consulté le: 01-juill-2017].
- [8] P. Magnin, « Les ondes cérébrales », *Le sommeil, les rêves et L'éveil*, 1996. [En ligne]. Disponible sur: <https://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/savenir/3type/ondes.php>. [Consulté le: 03-juill-2017].
- [9] O. Benoit et J. Foret, *Le sommeil humain*. Masson, 1995.
- [10] V. Mongrain, « Sommeil, synapses et mémoire », févr. 2014.
- [11] D. Léger, *Le sommeil dans tous ses états*. Plon.
- [12] S. Royant-Parola, *Les mécanismes du sommeil*. Editions du Pommier, 2007.
- [13] « FAB\_Magazine\_descartes-WEB.pdf ». .
- [14] M. Jouvet, « Répartition circadienne », *Le sommeil, les rêves et L'éveil*. [En ligne]. Disponible sur: [https://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/jouvet/encyclo\\_universalis/tempo.php](https://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/jouvet/encyclo_universalis/tempo.php). [Consulté le: 03-juill-2017].
- [15] « Journée nationale sommeil 2006.pdf ». .
- [16] F. Heraut, « Comprendre son sommeil », *Lett. Enfance Adolesc.*, n° 71, p. 25-32, mai 2008.
- [17] M. Challamel, « Fonctions du sommeil paradoxal et ontogenèse », *Neurophysiol. Clin. Neurophysiol.*, vol. 22, n° 2, p. 117-132, juin 1992.
- [18] E. Hennevin et P. Leconte, « La fonction du sommeil paradoxal : faits et hypothèses », *Année Psychol.*, vol. 71, n° 2, p. 489-519, 1971.
- [19] S. M. Stahl, N. Muntner, et P. Lemoine, *Psychopharmacologie essentielle bases neuroscientifiques et applications pratiques*. Paris: Médecine sciences publications, 2010.
- [20] J.-L. Valatx, « Sommeils et Insomnies », *Le sommeil, les rêves et L'éveil*. [En ligne]. Disponible sur: [http://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/valatx/pourlascience\\_98/print.php](http://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/valatx/pourlascience_98/print.php). [Consulté le: 15-juill-2017].
- [21] A. Bridoux et C. Monaca, « Sommeil normal et neurobiologie », *Lett. Pharmacol.*, vol. 24, 2010.
- [22] J.-L. Valatx, « Mécanismes du cycle veille-sommeil-rêve », *Le sommeil, les rêves et L'éveil*, 1996. [En ligne]. Disponible sur: [https://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/valatx/revprat\\_96/print.php](https://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/valatx/revprat_96/print.php). [Consulté le: 15-juill-2017].
- [23] M. M. Ohayon et J. Arrillaga, « À propos d'épidémiologie des troubles du sommeil en population générale », *Médecine Sommeil*, vol. 7, n° 4, p. 117-118, oct. 2010.
- [24] C. Chan-Chee, V. Bayon, J. Bloch, F. Beck, J.-P. Giordanella, et D. Leger, « Épidémiologie de l'insomnie en France : état des lieux », *Rev. D'Épidémiologie Santé Publique*, vol. 59, n° 6, p. 409-422, déc. 2011.
- [25] M. Billiard et Y. Dauvilliers, « Insomnie », *EMC - Neurol.*, vol. 1, n° 3, p. 209-222, juill. 2004.



- [26] I. Poirot, C. M. Schröder, Association du Congrès de psychiatrie et de neurologie de langue française, et Société française de recherche et médecine du sommeil, *Sommeil, rythmes et psychiatrie*. Paris: Dunod, 2016.
- [27] A. Muzet, « Insomnie due aux facteurs environnementaux », *Arch. Mal. Prof. Environ.*, vol. 70, n° 3, p. 300-305, juin 2009.
- [28] M. Sateia, « International Classification of Sleep Disorders - Third Edition », *Chest*, nov. 2014.
- [29] M. Budowski, L. Garma, D. Cugy, et P. Martel, « Argumentaire HAS sur la prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale », déc-2006. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rpc\\_sftg\\_insomnie\\_-\\_argumentaire\\_mel.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rpc_sftg_insomnie_-_argumentaire_mel.pdf). [Consulté le: 15-août-2017].
- [30] Y. Gervais et A.-M. Magnier, « Recommandation HAS sur la prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale », déc-2006. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rpc\\_sftg\\_insomnie\\_-\\_recommandations.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rpc_sftg_insomnie_-_recommandations.pdf). [Consulté le: 15-août-2017].
- [31] V. Bayon, F. Allaert, et D. Leger, « Evaluation des conséquences de l'insomnie par les médecins généralistes », *Médecine Sommeil*, vol. 4, n° 14, p. 33-39, déc. 2007.
- [32] A. Muzet, « Les perturbations du sommeil par les facteurs physiques de l'environnement et leurs répercussions sur la vie quotidienne », *Médecine Sommeil*, vol. 5, n° 18, p. 5-9, déc. 2008.
- [33] Haute autorité de santé, « Quelle place pour les benzodiazépines dans l'insomnie? » janv-2017.
- [34] Y. Touitou, « Troubles du sommeil et hypnotiques », *Ann. Pharm. Fr.*, vol. 65, n° 4, p. 230-238, juill. 2007.
- [35] M. Bourin, « Les médicaments du sommeil et de la vigilance et leurs indications », *Ann. Pharm. Fr.*, vol. 65, n° 4, p. 251-257, juill. 2007.
- [36] *Vidal 2014 le dictionnaire*. Issy-les-Moulineaux: Vidal, 2014.
- [37] P. Dorosz, D. Vital Durand, et C. Le Jeune, *Guide pratique des médicaments*. Paris: Maloine, 2014.
- [38] M. Neal, *Pharmacologie médicale*. John Wiley & Sons, 2016.
- [39] P. Landry, M. Gervais, et K. P. O'Connor, « Mise à jour sur les considérations pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et les interactions médicamenteuses dans le choix d'une benzodiazépine », *Ann. Méd.-Psychol. Rev. Psychiatr.*, vol. 166, n° 7, p. 585-594, août 2008.
- [40] O. Benoit, « Bénéfices et inconvénients des hypnotiques », *Neurophysiol. Clin. Neurophysiol.*, vol. 21, n° 4, p. 245-265, oct. 1991.
- [41] M. Grima, « Les hypnotiques - Module de Pharmacologie ». janv-2008.
- [42] M. Molimard et A. Sommet, « Hypnotiques : Benzodiazépines et apparentés ». [En ligne]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/hypnotiques-benzodiazepines-et-apparentes>. [Consulté le: 21-sept-2017].
- [43] « Résumé des caractéristiques du produit - ZOPICLONE 7,5 mg - », *Base de données publique des médicaments*. [En ligne]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62048087&typedoc=R>. [Consulté le: 07-févr-2018].
- [44] « Résumé des caractéristiques du produit - ZOLPIDEM 10 mg - », *Base de données publique des médicaments*. [En ligne]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62969974&typedoc=R>. [Consulté le: 07-févr-2018].
- [45] C. H. Vinkers et B. Olivier, « Mechanisms Underlying Tolerance after Long-Term Benzodiazepine Use: A Future for Subtype-Selective GABAA Receptor Modulators? », *Advances in*



- Pharmacological Sciences*, 2012. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.hindawi.com/journals/aps/2012/416864/>. [Consulté le: 10-avr-2018].
- [46] « Recommandations HAS sur l'arrêt des benzodiazépines », oct-2007. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/recommandations\\_bzd\\_-\\_version\\_finale\\_2008.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/recommandations_bzd_-_version_finale_2008.pdf). [Consulté le: 21-sept-2017].
- [47] M.-M. Sinou, « Le sevrage des traitements hypnotiques », *Rev. Homéopathie*, vol. 1, n° 1, p. 28-30, mars 2010.
- [48] J.-L. Senon et J. Gomes, « Benzodiazépines : des recommandations à la réalité clinique », *L'Encéphale*, vol. 37, n° 4, p. H32, sept. 2011.
- [49] N. Richard, « Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France ».
- [50] C. Wolf-Thal, « Meddispar - Médicaments à dispensation particulière à l'officine ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.meddispar.fr/Substances-veneneuses/Medicaments-stupefiants-et-assimiles/Criteres#nav-buttons>. [Consulté le: 09-janv-2018].
- [51] J.-P. Giordanella, « Rapport sur le thème du sommeil », déc. 2006.
- [52] F. Senninger, « Insomnie », *SpringerLink*, p. 19-50, 2012.
- [53] J.-P. Belon et M. Guerriaud, *Conseils à l'officine: le pharmacien prescripteur*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson, 2016.
- [54] O. Benoit et F. Goldenberg, *L'insomnie chronique*. Issy-les-Moulineaux (Hauts-de-Seine): Masson, 2004.
- [55] B. Poitevin, « Conception médicale et homéopathie selon le Dr Aubin », *Rev. Homéopathie*, vol. 5, n° 4, p. 138-144, déc. 2014.
- [56] B. Chemouny, *Le guide de l'homéopathie*. Paris: O. Jacob, 2004.
- [57] P. Goetz et B. Chemouny, « Asthénie Approche par la phytothérapie et l'homéopathie », *Phytothérapie*, vol. 10, n° 5, p. 313-318, oct. 2012.
- [58] J. L. Masson, *L'homéopathie de A à Z*. Marabout, 2013.
- [59] « Les médicaments homéopathiques », *Ministère des Solidarités et de la Santé*, 13-juin-2016. [En ligne]. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/les-medicaments-homeopathiques>. [Consulté le: 25-mars-2018].
- [60] N. Babeau Kreiter, « Les dilutions en homéopathie », *Rev. Homéopathie*, vol. 3, n° 1, p. 9-14, mars 2012.
- [61] T. Hennebelle, S. Sahpaz, et F. Bailleul, « Plantes sédatives : évaluation pharmacologique et clinique », *Médecine Sommeil*, vol. 4, n° 13, p. 4-14, sept. 2007.
- [62] L. Gony et F. Petitet, « Analyse des différents mélanges de plantes pour les troubles du sommeil commercialisés en France et à l'étranger », *Phytothérapie*, vol. 14, n° 2, p. 112-124, avr. 2016.
- [63] R. Fauron et D. Roux, *La phytothérapie à l'officine: de la vitrine ... au conseil*. Paris: Les éditions du Porphyre, 1989.
- [64] J. Raynaud, *Prescription et conseil en phytothérapie*. Londres; Paris; New York; Cachan: Tec & Doc ; Éditions médicales internationales, 2005.
- [65] D. Roux-Sitruck et A.-C. Quéroun, *Phytothérapie et homéopathie: conseils et associations possibles*. Paris La Défense: Editions le moniteur des pharmacies, 2016.
- [66] J. Ross, A. Höll, I. Topffér, et C. Viel-Robert, *Matière médicale à usage clinique 120 plantes de la pharmacopée occidentale: combinaison des plantes médicinales occidentales et de la médecine chinoise*. Paris: Ed. Phu Xuan, 2013.
- [67] J. Volák et J. Stodola, *Plantes médicinales*, 3. tirage. Paris: Gründ, 1984.
- [68] K. Ghedira, P. Goetz, et R. L. Jeune, « Valeriana officinalis L. », *Phytothérapie*, vol. 6, n° 4, p. 253-257, août 2008.
- [69] « Glossaire des termes botaniques utiles pour l'identification des drogues végétales - ANSM ».



- [70] A.-S. Ehrhart, *La phytothérapie: se soigner par les plantes*. Paris: Eyrolles, 2003.
- [71] « European Medicines Agency - Valeriana officinalis L. » [En ligne]. Disponible sur: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/herbal/medicines/herbal\\_med\\_000015.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1d](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/herbal/medicines/herbal_med_000015.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1d). [Consulté le: 13-mars-2018].
- [72] P. Goetz, « Phytothérapie de l'insomnie », *Phytothérapie*, vol. 9, n° 1, p. 38-41, févr. 2011.
- [73] « Répertoire des spécialités pharmaceutiques - ANSM ». [En ligne]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>. [Consulté le: 16-mars-2018].
- [74] P. Babulka, « La mélisse (*Melissa officinalis* L.) », *Phytotherapie*, vol. 3, n° 3, p. 114-117, juin 2005.
- [75] « European Medicines Agency - Melissa officinalis L. » [En ligne]. Disponible sur: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/herbal/medicines/herbal\\_med\\_000146.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1d](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/herbal/medicines/herbal_med_000146.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1d). [Consulté le: 13-mars-2018].
- [76] K. Ghedira, P. Goetz, et R. L. Jeune, « Passiflora incarnata L. », *Phytothérapie*, vol. 5, n° 5, p. 281-284, déc. 2007.
- [77] « European Medicines Agency - Passiflora incarnata L. » [En ligne]. Disponible sur: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/herbal/medicines/herbal\\_med\\_000133.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1d](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/herbal/medicines/herbal_med_000133.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1d). [Consulté le: 13-mars-2018].
- [78] « European Medicines Agency - Crataegus laevigata ». [En ligne]. Disponible sur: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/herbal/medicines/herbal\\_med\\_000133.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1d](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/herbal/medicines/herbal_med_000133.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1d). [Consulté le: 13-mars-2018].
- [79] C. Faivre, K. Ghedira, P. Goetz, R. Lejeune, et H. Staub, « Humulus lupulus L. », *Phytothérapie*, vol. 5, n° 2, p. 86-89, avr. 2007.
- [80] « European Medicines Agency - Humulus lupulus L. » [En ligne]. Disponible sur: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/herbal/medicines/herbal\\_med\\_000134.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1d](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/herbal/medicines/herbal_med_000134.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1d). [Consulté le: 13-mars-2018].
- [81] « European Medicines Agency - Eschscholtzia californica L. » [En ligne]. Disponible sur: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/herbal/medicines/herbal\\_med\\_000195.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1d](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/herbal/medicines/herbal_med_000195.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1d). [Consulté le: 13-mars-2018].
- [82] J.-M. Lardry et V. Haberkorn, « L'aromathérapie et les huiles essentielles », *Kinésithérapie Rev.*, vol. 7, n° 61, p. 14-17, janv. 2007.
- [83] J.-M. Lardry et V. Haberkorn, « Les huiles essentielles : principes d'utilisation », *Kinésithérapie Rev.*, vol. 7, n° 61, p. 18-23, janv. 2007.
- [84] M. Faucon, *Traité d'aromathérapie scientifique et médicale: fondements & aide à la prescription : monographies, huiles essentielles (HE), huiles végétales (HV), hydrolats aromatiques (HA)*. Paris: Medial : Sang de la terre, 2012.
- [85] N. Soualeh et R. Soulimani, « Huiles essentielles et composés organiques volatils, rôles et intérêts », *Phytothérapie*, vol. 14, n° 1, p. 44-57, févr. 2016.
- [86] P. Goetz, « États nerveux et dystonie neurovégétative, sédation avec les huiles essentielles », *Phytothérapie*, vol. 13, n° 3, p. 185-192, juin 2015.
- [87] « European Medicines Agency - Huile essentielle de lavande ». [En ligne]. Disponible sur: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/herbal/medicines/herbal\\_med\\_000121.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1d](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/herbal/medicines/herbal_med_000121.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1d). [Consulté le: 26-mars-2018].
- [88] P. Goeb et D. Pesoni, *Huiles essentielles - Guide d'utilisation*, Ravintsara. 92130, 2014.
- [89] F. Petitet, « Les matricaires, des « camomilles » d'intérêt pour la phyto-aromathérapie », *Phytothérapie*, vol. 14, n° 3, p. 196-202, juin 2016.
- [90] « Annexe 1 - Agenda du sommeil ». [En ligne]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-07/agenda\\_sommeil.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-07/agenda_sommeil.pdf). [Consulté le: 15-août-



2017].

[91] S. Moreau, « Fiche patient hygiene sommeil.pdf », *Traitement de l'insomnie de l'adulte par thérapie comportementale et cognitive*. [En ligne]. Disponible sur: [http://www.bichat-larib.com/source/docs/fiche\\_patient\\_hygiene\\_sommeil.pdf](http://www.bichat-larib.com/source/docs/fiche_patient_hygiene_sommeil.pdf). [Consulté le: 20-sept-2017].






## Annexes

---

Annexe 1. L'agenda du sommeil .....	114
Annexe 2. L'hygiène du sommeil .....	115
Annexe 3. L'échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines .....	116
Annexe 4. Questionnaire enquête officinale .....	117
Annexe 5. Liste des centres du sommeil.....	118
Annexe 6. Algorithme de déprescription des benzodiazépines et « <i>Z-drugs</i> ».....	123



## Annexe 1. L'agenda du sommeil



**HAS**  
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

### L'agenda de votre sommeil

Débutez le remplissage de la 1<sup>ère</sup> ligne J1 avec votre médecin

Nom : .....

Prénom : .....

Date : ..... / ..... / .....

Date	Médicaments	17h	19h	21h	23h	1h	3h	5h	7h	9h	11h	13h	15h	Qualité		Commentaires
		18h	20h	22h	MINUIT	2h	4h	6h	8h	10h	MIDI	14h	16h	Sommeil la nuit	Forme le jour	
J1																
J2																
J3																
J4																
J5																
J6																
J7																

**Exemple**

1/2	X								X			X		M	M	TOUX
-----	---	--	--	--	--	--	--	--	---	--	--	---	--	---	---	------

M.S. a pris ½ ZOLPIDEM, il s'est couché à 19h30, s'est endormi à 21 h après avoir regardé la télé, a dormi jusqu'à 7h, avec sommeil entrecoupé d'un réveil entre minuit et 1h. – M.S. s'est recouché pour la sieste à 13h30 et a dormi de 15h à 16h puis s'est levé. Son sommeil et sa forme étaient mauvais.

Médicaments pour dormir	Temps passé au lit ou à dormir (nuit, sieste)	Qualité de la nuit et forme dans la journée
Nom des médicaments..... ..... .....	Indiquez par une « X » : - l'heure de mise au lit - l'heure du lever	Précisez la qualité de la nuit et la forme dans la journée par : B = bien                    M = mauvais TB = très bien          TM = très mauvais
Précisez ce que vous avez pris chaque soir pour dormir dans la colonne « médicaments »	Indiquez le temps de sommeil en hachurant la case :	

Annexe 1 : L'agenda du sommeil. [90]



## Annexe 2. L'hygiène du sommeil



### Fiche 1 : L'hygiène du sommeil

Certaines habitudes de vie, au cours de la journée ou de la soirée, peuvent perturber le sommeil. La modification de ces facteurs peut vous aider à retrouver un meilleur sommeil.

- ◆ **Ne consommez pas de boissons caféinées (thé, café, soda, coca-cola) dans les quatre à six heures qui précèdent le coucher.** Par contre, la prise d'une boisson chaude non caféinée (Par exemple une tisane) peut être favorable à l'endormissement.
- ◆ **Evitez de fumer au moment du coucher et lors des éveils nocturnes.**  
La nicotine est un stimulant. Fumer au moment des éveils nocturnes majore ces éveils.
- ◆ **Evitez l'alcool au repas du soir.** L'alcool est un dépresseur qui peut favoriser l'endormissement, mais il fragmente le sommeil et favorise ainsi les éveils nocturnes.
- ◆ **Gardez votre chambre à coucher calme et obscure.** Votre lit et votre chambre doivent être confortables pour favoriser le sommeil.
- ◆ **Evitez les températures extrêmes dans la chambre à coucher.**  
Le corps humain régule en permanence sa température à un niveau stable (37°C). Si la température externe est trop chaude ou trop froide, les réactions physiologiques nécessaires au maintien de cette température peuvent perturber le sommeil.  
La température idéale de la chambre est de 18-19°C.
- ◆ **Mettez de côté les problèmes de la journée passée et ceux qui restent à régler, bien avant l'heure du coucher.**  
La rumination des pensées, au moment du coucher, entraîne une activation cérébrale et parfois des angoisses, qui empêchent de s'endormir. Notez sur un carnet vos préoccupations, les choses qu'il vous reste à régler et planifier ce que vous devez faire pour le lendemain.
- ◆ **Préférez un dîner léger, mais ne vous couchez pas en ayant faim.**  
Une alimentation riche en glucides lents favorise le sommeil.
- ◆ **Pratiquez une activité physique régulière en fin d'après-midi ou en début de soirée.**  
Le sport favorise l'endormissement, diminue les éveils nocturnes et augmente le sommeil à ondes lentes (le plus réparateur). Toutefois attention, il ne doit pas être pratiqué dans les 4 heures qui précèdent le coucher.
- ◆ **Placez votre réveil de manière à ne pas le voir.**  
L'observation des heures qui passent favorise l'angoisse et la frustration, lesquels constituent des obstacles à l'endormissement.
- ◆ **Favorisez les activités relaxantes au moins 1 heure avant le coucher pour préparer le sommeil.** La détente physique et morale favorise l'endormissement. A l'inverse, les activités cérébrales qui stimulent le cerveau, le retardent.

Annexe 2 : Fiche hygiène du sommeil du Centre du Sommeil de l'hôpital Bichat. [91]



### Annexe 3. L'échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines

Échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines (attribuer 1 point en cas de réponse « vrai », sauf question 10 = 1 point en cas de réponse « faux »)		
Les questions ci-dessous concernent certaines idées que vous pouvez avoir sur les médicaments <b>tranquillisants</b> et/ou <b>somnifères</b> que vous prenez.		
Si une proposition correspond à ce que vous pensez, cochez la case « vrai » ; cochez la case « faux » dans le cas contraire.		
Il est indispensable de répondre à <b>toutes</b> les propositions avec <b>une seule</b> réponse « vrai » ou « faux », même si vous n'êtes pas très sûr(e) de votre réponse.		
Nom du médicament concerné : .....		
	<b>Vrai</b>	<b>Faux</b>
1.	Où que j'aille, j'ai besoin d'avoir ce médicament avec moi.....	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 0
2.	Ce médicament est pour moi comme une drogue .....	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 0
3.	Je pense souvent que je ne pourrai jamais arrêter ce médicament...	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 0
4.	J'évite de dire à mes proches que je prends ce médicament.....	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 0
5.	J'ai l'impression de prendre beaucoup trop de ce médicament.....	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 0
6.	J'ai parfois peur à l'idée de manquer de ce médicament.....	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 0
7.	Lorsque j'arrête ce médicament, je me sens très malade.....	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 0
8.	Je prends ce médicament parce que je ne peux plus m'en passer.	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 0
9.	Je prends ce médicament parce que je vais mal quand j'arrête.....	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 0
10.	Je ne prends ce médicament que lorsque j'en ressens le besoin.....	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1

Annexe 3 : Échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines permettant d'identifier les sujets dépendants. [46]



## Annexe 4. Questionnaire enquête officinale

### Enquête sur la prise en charge de l'insomnie

Travail réalisé dans le cadre d'une thèse de Docteur en Pharmacie

<b>PATIENT</b> Sexe : <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> F Age : ..... ans ..... heures de sommeil/nuit Réveil : .... H.... Coucher : .... H.... Travail <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Sieste <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> <20 min <input type="checkbox"/> >20 min Activité physique <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Boissons excitantes <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<b>FACTEURS DECLENCHANTS DE L'INSOMNIE</b> <input type="checkbox"/> Maladie <input type="checkbox"/> Professionnel <input type="checkbox"/> Divorce/Séparation <input type="checkbox"/> Deuil <input type="checkbox"/> Anxiété <input type="checkbox"/> Hygiène de vie <input type="checkbox"/> Autres : .....
<b>INSOMNIE</b> <input type="checkbox"/> Difficultés endormissement <input type="checkbox"/> Difficultés maintien sommeil (réveils nocturnes) <input type="checkbox"/> Réveils précoces Depuis quand ? .....	
<b>PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE DE L'INSOMNIE</b> Quel est le traitement actuel ? ..... Depuis combien de temps ? ..... Le renouvellement est : <input type="checkbox"/> Systématique <input type="checkbox"/> Occasionnel Les posologies ont-elles augmentées ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Au cours de la journée vous arrive t-il de ressentir ? <input type="checkbox"/> Somnolence <input type="checkbox"/> Faiblesse musculaire <input type="checkbox"/> Irritabilité <input type="checkbox"/> Agitation <input type="checkbox"/> Troubles de la mémoire <input type="checkbox"/> Autres : ..... Vous arrive-t-il d'arrêter le traitement pendant quelques jours ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Comment est la qualité de votre sommeil avec le traitement ? <input type="checkbox"/> Très mauvais <input type="checkbox"/> Mauvais <input type="checkbox"/> Moyen <input type="checkbox"/> Bon <input type="checkbox"/> Très bon Etes vous satisfait du traitement ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Avant ce traitement avez-vous essayé d'autres alternatives au traitement de l'insomnie ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Homéopathie <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Vous n'en connaissez pas <input type="checkbox"/> Phytothérapie <input type="checkbox"/> Vous ne voulez pas <input type="checkbox"/> Aromathérapie Pourquoi ? ..... <b>Si Oui, pourquoi ne pas avoir continué ces alternatives ?</b> ..... ..... ..... Qui vous les a conseillées ? <input type="checkbox"/> Médecins <input type="checkbox"/> Pharmaciens <input type="checkbox"/> Autres : .....	



## Annexe 5. Liste des centres du sommeil

Liste des centres du sommeil homologués par la Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil
--

Cette liste n'est pas exhaustive. Le classement est effectué par ordre alphabétique de région (Alsace, Bretagne...) puis par département.

### Région : Alsace

#### Centre de Sommeil de la Clinique Sainte Barbe

29 rue du Faubourg National  
67083 STRASBOURG CEDEX

#### Unité de Pathologie du Sommeil

Clinique Neurologique  
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg  
67091 Strasbourg Cedex

#### Unités d'Explorations Veille Sommeil

Service de Psychiatrie Générale  
27 rue du 4ème R.S.M.  
68250 ROUFFACH

#### Centre de Sommeil de la Clinique Sainte Barbe

29 rue du Faubourg National  
67083 STRASBOURG CEDEX

#### Unité de Pathologie du Sommeil

Clinique Neurologique  
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

### Région : Aquitaine

#### Centre du sommeil

Polyclinique du Tondu  
151 rue du Tondu  
33082 Bordeaux

#### Clinique du sommeil

Hôpital Pellegrin  
CHU de Bordeaux  
Place Amélie Raba Léon  
33076 Bordeaux

#### Unité des troubles du sommeil et de la vigilance-Epilepsie (U.T.S.V.E.)

Centre Hospitalier de Pau  
4 Boulevard Hauterive  
BP 1156  
64046 Pau Univeristé Cedex

### Région : Auvergne

#### Unité de Sommeil du C.H. de Montluçon

18, avenue du 8 Mai 45  
03113 Montluçon Cedex

#### Service E.E.G. Explorations Fonctionnelles du Système Nerveux

Centre de sommeil Auvergne  
Service EEG Explorations Fonctionnelles du Système Nerveux  
C.H.U de Clermont-Ferrand  
63003 Clermont-Ferrand



**Région : Bourgogne**

**Laboratoire de Sommeil du CHS La Chartreuse**

1, boulevard Chanoine Kir  
BP 1514  
21033 Dijon Cedex

**Laboratoire d'exploration du système nerveux**

Hôpital général  
3, rue du Fg Raines  
BP 1519  
21033 Dijon Cedex

**Service E.E.G. Explorations Fonctionnelles du Système Nerveux**

Centre de sommeil Auvergne  
Service EEG Explorations Fonctionnelles du Système Nerveux  
C.H.U de Clermont-Ferrand  
63003 Clermont-Ferrand

**Laboratoire d'EEG et de sommeil de la clinique Saint Rémy**

31, Charles Dodille  
71100 Chalon sur Saone

**Région : Bretagne**

**Service d'explorations fonctionnelles neurologiques**

Hôpital Morvan  
29285 Brest Cedex

**Région : Centre**

**Centre de Sommeil**

CHU Tours  
Hôpital Bretonneau  
2 Boulevard Tonnelé  
37044 Tours Cedex

**Région : Franche Comté**

**Pathologies et Explorations du Sommeil**

Centre Hospitalier de Belfort-Montbéliard  
C.H.I.C. Belfort Montbéliard  
25209 MONTBELIARD cedex

**Unité de Sommeil de l'Hôpital de Belfort**

Centre Hospitalier de Belfort-Montbéliard  
Site de Belfort  
14 Rue de Mulhouse  
BP 499  
90016 BELFORT Cedex

**Région : Haute Normandie**

**Unité d'Exploration de la Pathologie du Sommeil**

Service de Pneumologie  
C.H.U de Rouen (Hôpital de Bois Guillaume)  
76031 Rouen Cedex

**Région : Ile de France**

**Centre de Sommeil**



Hôtel Dieu de Paris  
1 place du Parviss de Notre-Dame  
75181 Paris Cedex 04

**Fédération des Pathologies du Sommeil**  
Hôpital Pitié-Salpêtrière,  
47 Boulevard de l'Hôpital  
75651 PARIS Cedex 13

**Unité Sommeil**  
Explorations Fonctionnelles Physiologiques  
2 rue Ambroise Paré  
Hôpital Lariboisière  
75010 PARIS

**Laboratoire d'Exploration du Sommeil**  
Hôpital Antoine Béclère  
157 Av de la Porte de Trévoux  
92141 Clamart Cedex

**Service de Réanimation Médicale**  
Hôpital Raymond Poincaré  
104 boulevard Raymond Poincaré  
92380 Garches

**Service d'Explorations Fonctionnelles Multidisciplinaires**  
Hôpital Ambroise Paré  
9, avenue Charles de Gaulle  
92104 Boulogne Cedex

**Service d'Explorations Fonctionnelles**  
Hôpital Henri Mondor  
51, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny  
94010 Créteil

**Région : Limousin**

**Centre d'Etude Régionale du Sommeil**  
C.H.U. Dupuytren  
2, avenue Martin Luther King  
87042 Limoges Cedex

**Région : Languedoc Roussillon**

**Service de Neurologie B**  
Hôpital Gui de Chauliac  
4 avenue Bertin Sans  
34295 Montpellier Cedex 5

**Région : Midi Pyrennées**

**Service d'Explorations Fonctionnelles du Système Nerveux**  
CHU Rangueil  
Rue Joseph Poulhes  
31054 Toulouse Cedex

**Laboratoire du Sommeil**  
Fondation Bon Sauveur d'Alby  
1 rue Lavazière  
BP 94  
81003 Albi Cedex





**Région : Nord Pas de Calais**

**Unité des Troubles de la Veille et du Sommeil**  
Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille  
Hôpital B  
59037 Lille Cedex

**Laboratoire du sommeil la Louvière**  
Clinique de la Louvière SELARL SPIRAL  
69 rue de la Louvière  
59800 Lille Cedex

**Région : Pays de Loire**

**Centre du Sommeil**  
Service de Pneumologie  
Hôpital Laennec  
44093 Nantes Cedex

**Service de Bronco-Pneumologie**  
Centre Hospitalier Général de Laval  
Rue du Haut rocher  
53015 Laval

**Région : Picardie**

**Fédération des explorations des pathologies de la veille et du sommeil**  
Centre Hospitalier de Compiègne  
8 avenue Henri Adnot  
BP 29  
60321 Compiègne cedex

**Région : Poitou Charentes**

**Unité d'Exploration du sommeil**  
Service de Neurophysiologie Clinique  
Centre Hospitalier  
79021 Niort

**Service de Neurophysiologie Clinique**  
Cité Hospitalière de la Milétrie  
BP 577  
86021 Poitiers Cedex

**Région : Provence Alpes Cote d'Azur**

**Fédération du sommeil**  
30, avenue de la Voie Romaine  
BP 69  
06002 Nice Cedex 1

**Centre du Sommeil AP-HM**  
Unité Fonctionnelle du service de Neurophysiologie Clinique  
Centre Hospitalier et Universitaire la Timone  
264 Rue Saint Pierre  
13385 MARSEILLE Cedex

**Services des maladies respiratoires, Secteur Respiration Sommeil**  
Centre Hospitalier Général d'Aix en Provence  
13616 Aix en Provence

**Centre d'Exploration du Sommeil**



CH Intercommunal de Toulon, La Seyne/Mer  
Hôpital Font Pré  
1208 Avenue Colonel Picot  
BP 1412  
83056 TOULON Cedex

**Région : Rhône Alpes**

**Laboratoire de Neurophysiologie, Pavillon de Neurologie**  
Hôpital Albert Michallon  
BP 217 X  
38043 GRENOBLE CEDEX 9

**Unité de Sommeil**  
Batiment 3B, Niveau 2  
Centre Hospitalier LYON-SUD  
69495 Pierre Bénite Cedex

**Unité d'Hypnologie**  
Service de Neurologie Fonctionnelle et d'Epileptologie  
Hôpital Neurologique  
59 Boulevard Pinel  
69934 Lyon Cedex

**Unité de Sommeil du centre Hospitalier Intercommunal Annemasse-Bonneville**  
17 rue du Jura  
74107 Annemasse Ambilly

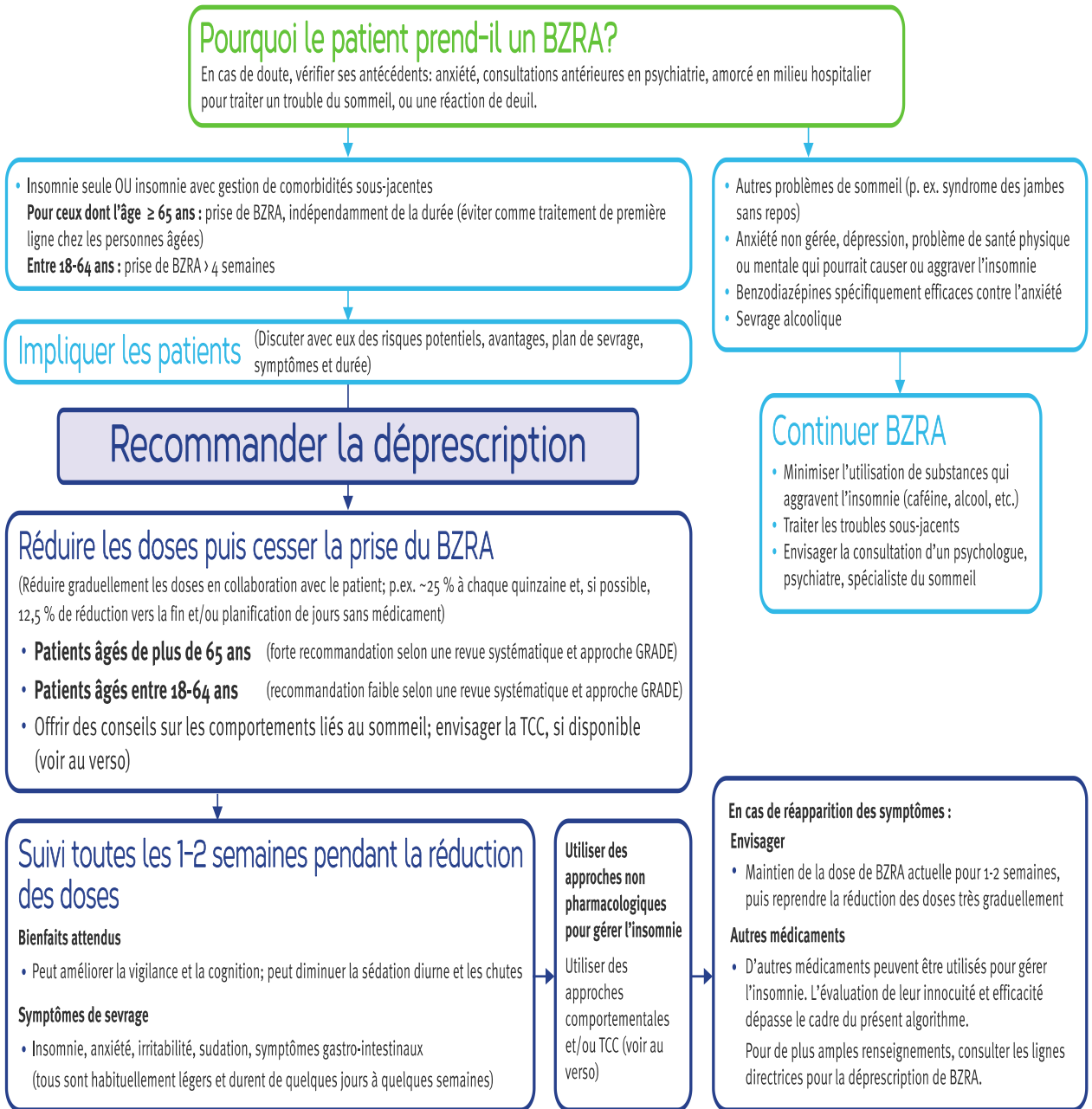


## Annexe 6. Algorithme de déprescription des benzodiazépines et « Z-drugs »

Mars 2016



deprescribing.org | Algorithme de déprescription des benzodiazépines et « Z-drugs » (BZRA)



© Utilisation libre, avec citation des auteurs. Usage non commercial. Ne pas modifier ou traduire sans permission.



Document sous licence internationale Creative Commons Attribution-Non Commerciale-ShareAlike 4.0.  
Contact : [deprescribing@bruyere.org](mailto:deprescribing@bruyere.org) ou visiter le site [deprescribing.org](http://deprescribing.org) pour de plus amples renseignements.

Pottie K, Thompson W, Davies S, Grenier J, Sadowski C, Welch V, Holbrook A, Boyd C, Swenson JR, Ma A, Farrell B (2016). Evidence-based clinical practice guideline for deprescribing benzodiazepine receptor agonists. Can Fam Physician 2018;64:339-51 (ang), e209-24 (Fr).



deprescribing.org

INSTITUT DE RECHERCHE

Bruyère  
RESEARCH INSTITUTE

openO  
CENTRE PHARMACY RESEARCH COLLABORATION



## Disponibilité des BZRA

BZRA	Strength
Alprazolam (Xanax®) <sup>T</sup>	0,25 mg 0,5 mg 1 mg 2 mg
Bromazépam (Lectopam®) <sup>T</sup>	1,5 mg 3 mg 6 mg
Chlordiazépoxide (Librax®) <sup>C</sup>	5 mg 10 mg 25 mg
Clonazépam (Rivotril®) <sup>T</sup>	0,25 mg 0,5 mg 1 mg 2 mg
Clorazépate (Tranxene®) <sup>C</sup>	3,75 mg 7,5 mg 15 mg
Diazépam (Valium®) <sup>T</sup>	2 mg 5 mg 10 mg
Flurazépam (Dalmane®) <sup>C</sup>	15 mg 30 mg
Lorazépam (Ativan®) <sup>T,S</sup>	0,5 mg 1 mg 2 mg
Nitrazépam (Mogadon®) <sup>T</sup>	5 mg 10 mg
Oxazépam (Serax®) <sup>T</sup>	10 mg 15 mg 30 mg
Temazépam (Restoril®) <sup>C</sup>	15 mg 30 mg
Triazolam (Halcion®) <sup>T</sup>	0,125 mg 0,25 mg
Zopiclone (Imovane®, Rhovane®) <sup>T</sup>	5 mg 7,5 mg
Zolpidem (Sublinox®) <sup>S</sup>	5 mg 10 mg

T = comprimé, C = capsule, S = comprimé sublingual

## Effets secondaires des BZRA

- **Les BZRA ont été associés à :**
  - dépendance physique, chutes, troubles de la mémoire, démences, incapacités fonctionnelles, sédation diurne et accidents de la route
- **Risques accrus chez les personnes âgées**

## Participation des patients et des soignants

## Les patients doivent comprendre :

- Les raisons justifiant la déprescription (risques liés à l'usage continu de BZRA, efficacité réduite à long terme)
- Des symptômes de sevrage (insomnie, anxiété) peuvent se manifester, mais ils sont habituellement légers, passagers et de court terme (quelques jours à quelques semaines)
- Ils font partie du plan de réduction des doses, et peuvent contrôler le rythme de réduction, ainsi que sa durée.

## Réduction des doses

- Aucune donnée publiée ne montre que le changement vers un BZRA à action prolongée réduit l'incidence des symptômes de sevrage ou que cela est plus efficace que la réduction des doses d'un BZRA à action plus brève.
- Si les formes posologiques ne permettent pas une réduction de 25 %, envisager d'abord une réduction de 50 %, en intégrant des jours sans médicaments pendant la dernière partie du plan de réduction, ou utiliser le lorazépam ou oxazépam lors des dernières étapes.

## Approche non-pharmacologique

## Soins primaires :

1. Aller se coucher seulement lorsqu'on a sommeil
2. Utiliser le lit ou la chambre à coucher uniquement pour dormir (ou pour les activités intimes)
3. Si on ne peut s'endormir 20-30 minutes après le coucher ou après un réveil, il est conseillé de sortir de la chambre à coucher.
4. Si on ne peut s'endormir 20-30 minutes après le retour au lit, répéter l'étape 3.
5. Utiliser l'alarme pour se réveiller à la même heure chaque matin
6. Ne pas faire de sieste
7. Éviter la caféine l'après-midi
8. Éviter l'exercice, la nicotine, l'alcool et les repas copieux dans les deux heures précédant le coucher

## Soins institutionnels :

1. Ouvrir les rideaux pendant le jour pour maximiser l'entrée de lumière
2. Minimiser le volume des alarmes
3. Augmenter l'activité pendant le jour et éviter le sommeil diurne
4. Réduire le nombre de siestes (pas plus de 30 min, pas de sieste après 14 h)
5. Le soir, offrir un breuvage chaud décaféiné ou du lait chaud
6. Limiter la prise de nourriture, de caféine et l'usage du tabac avant le coucher
7. Demander au résident d'aller à la toilette avant d'aller se coucher
8. Encourager des heures de coucher et de réveil régulières
9. Éviter les réveils pendant la nuit pour les soins directs
10. Offrir des massages légers et des massages du dos

## Utiliser la TCC

## Qu'est-ce que la thérapie cognitivo-comportementale (TCC)?

- La TCC comprend 5-6 séances éducatives sur le sommeil et l'insomnie, le contrôle des stimuli, la restriction du sommeil, l'hygiène du sommeil, un entraînement à la relaxation et du soutien.

## Est-ce que ça fonctionne?

- Plusieurs études ont démontré que la TCC améliore le sommeil, avec des effets soutenus à long terme.

## Qui peut dispenser la TCC?

- Les psychologues cliniciens dispensent habituellement la TCC. D'autres intervenants peuvent aussi être formés ou offrir des séances de renseignements sur certains aspects de la TCC; des programmes d'autothérapie sont aussi disponibles.

## Où les fournisseurs de soins et les patients peuvent-ils obtenir davantage d'informations à ce sujet?

- Quelques ressources sont suggérées sur ce site : <http://sleepwells.ca/>

© Utilisation libre, avec citation des auteurs. Usage non commercial. Ne pas modifier ou traduire sans permission.



Document sous licence internationale Creative Commons Attribution-Non Commerciale-ShareAlike 4.0.

Contact : [deprescribing@bruyere.org](mailto:deprescribing@bruyere.org) ou visiter le site [deprescribing.org](http://deprescribing.org) pour de plus amples renseignements.

Pottie K, Thompson W, Davies S, Grenier J, Sadowski C, Welch V, Holbrook A, Boyd C, Swenson JR, Ma A, Farnell B (2016). Evidence-based clinical practice guideline for deprescribing benzodiazepine receptor agonists. Can Fam Physician 2016;64:339-51 (ang), e209-24 (Fr).



deprescribing.org

INSTITUT DE RECHERCHE

Bruyère  
RESEARCH INSTITUTE

open+o  
OPEN-PHARMACY RESEARCH COLLABORATION



## Serment de Galien

---

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.





## **L'insomnie et sa prise en charge au travers d'une enquête officinale**

---

Le sommeil est un besoin vital aux multiples fonctions auquel nous consacrons une large place dans notre vie. Cependant, de nombreuses personnes se plaignent de leur sommeil et prennent régulièrement des hypnotiques. Une enquête officinale a été réalisée afin d'évaluer la consommation des hypnotiques et les connaissances d'alternatives thérapeutiques du patient insomniaque. Cette enquête, en adéquation avec celle de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament, a une fois de plus pointé du doigt la prescription de benzodiazépines hypnotiques et apparentés de façon chronique, et a permis de révéler un manque d'information du patient concernant les alternatives thérapeutiques qui lui sont disponibles. Le pharmacien a alors un rôle essentiel à jouer dans la prise en charge du patient insomniaque. Nombreux sont les patients qui ont besoin de conseils et d'informations concernant la prise en charge de leur maladie et les alternatives thérapeutiques qui peuvent leur être proposées (homéopathie, phytothérapie et aromathérapie). C'est en entamant une discussion avec le patient présentant une ordonnance d'hypnotique ou se plaignant d'insomnie que le pharmacien d'officine doit jouer son rôle.

---

Mots-clés : Insomnie, hypnotique, enquête officinale, alternatives thérapeutiques.

## **Treatment of insomnia through a local pharmacy survey**

---

Sleep is a vital need, with multiple functions, which plays a big part in our lives. Nevertheless, a lot of people complain about sleep quality, and take hypnotic pills on a regular basis. A survey, which aims to look at the evaluation of hypnotic pill consumption and the therapeutic alternatives has been studied. This survey, in line with the Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, pointed the finger once again at the hypnotic benzodiazepine's and related prescriptions, and spotlighted that the patient's lack of information regarding the different available therapeutic alternatives was a problem. Thus, the pharmacist has an essential role to play in the care of insomniac patients. A lot of these patients need advice and information about the care of their disease, and the therapeutic alternatives that could be provided (homeopathy, phytotherapy and aromatherapy). Having a conversation with the patient showing the options available regarding insomnia is a vital role of the pharmacist.

---

Keywords: Insomnia, hypnotic drug, local pharmacy survey, therapeutic alternatives.

